

**REAKTIONEN VON γ -BENZYLIDENTETRAMSÄUREN;
SYNTHESE VON THIOLUTIN-ANALOGEN**

Christine Kreiner

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553820_0023

REAKTIONEN VON γ -BENZYLIDENTETRAMSÄUREN;
SYNTHESE VON THIOLUTIN-ANALOGEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Christine Kreiner
aus Pirmasens

München 1976



1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 7. 1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München
auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser
Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen
herzlichen Dank aus.

Herrn Priv.Do. Dr. J. Sonnenbichler, Frau Dr. B. Lippold sowie Herrn Dr. H. Lerche gilt mein Dank für wertvolle Diskussionsbeiträge.

Ferner danke ich Fräulein I. Apostel, Frau Ch. Sigmund, Frau I. Stekker und Fräulein V. Villinger für technische Assistenz sowie meiner Schwester, Frau H. Frandl für die sorgfältige Ausführung der Schreibearbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung	1
2. Reaktionen von γ -Benzylidentetramsäure"estern" mit Nucleophilen	8
2.1 Umsetzungen mit Anionen CH-acider Verbindungen	8
Malonester	8
Cyanessigester	12
Malondinitril und Malonamid	18
Acetessigester und Acetessigsäurebenzylamid	21
Benzylcyanid	23
Cyclische β -Dicarbonylverbindungen	24
Weitere CH-Acide und Übersicht	30
2.2 Umsetzungen mit anderen Nucleophilen	33
3. Reaktionen von γ -Benzylidentetramsäure-Derivaten mit Elektrophilen	37
Oxalylchlorid	37
Schwefelchloride	38
Bromierung	39
4. Reaktionen von γ -Benzylidentetramsäure-Derivaten mit nichtionischen Reaktionspartnern	49
N-Bromsuccinimid	49
Katalytische Hydrierung	52
5. Synthesen mit γ -Brombenzylidentetramsäure-Derivaten	55
5.1 Reaktionen mit Nucleophilen	55
5.2 Reaktionen zur Kenntnis der 1,2-Dithiolo-pyrrole	65
Allgemeines	65
Oxydation	69
Carbonsäuren und Derivate	70
5.3 Weitere Versuche zur Synthese von Thiolutin-Analogen	73

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Meßgeräte	79
2. Spektraldaten	79
3. Beschreibung der Versuche	80

1. Bi-3,3'-(5-benzyliden-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin) (11)
und 5-Benzyliden-4-methoxy-3-methyl-3-pyrrolin-2-on (12)
2. 5-Benzyliden-4-hydroxy-3-methyl-3-pyrrolin-2-on (16) und
5-Benzyliden-3,3-dimethyl-pyrrolidin-2,4-dion (17)
3. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure (19)
4. (3-Äthoxycarbonyl-5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-malon-
säuredimethylester (20)
5. 5-Benzyliden-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure (21) und
(5-Benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-essigsäure (22)
6. (5-Benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-essigsäuremethylester (23)
7. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-cyan-
essigsäuremethylester (24)
8. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-cyan-
essigsäureäthylester (25)
9. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-cyan-
essigsäure-tert.-butylester (26)
10. (5-Benzyliden-4-(cyano-methyl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-
methylester (27)
11. 5-Benzyliden-4-(dicyano-methyliden)-2-hydroxy-2-pyrrolin-3-
carbonsäuremethylester (28) und 5-Benzyliden-4-(carbamoyl-
cyano-methyl)-2-oxo-3-pyrrolin-carbonsäuremethylester (29)
12. Natrium-1-benzyliden-3,4-dioxo-6-oxido-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
pyridin-7-carbonitril (30)
13. 1-Benzyliden-2,3-dihydro-4,6-dihydroxy-3-oxo-1H-pyrrolo [3,4-c]
pyridin-7-carboxamid (31)
14. 1-Benzyliden-2,3-dihydro-4,6-dimethoxy-3-oxo-1H-pyrrolo [3,4-c]
pyridin-7-carboxamid (32)
15. 5-Benzyliden-4-(2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-1-propenyl)-2-oxo-
3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (33)

16. 5-Benzyliden-4-(2-hydroxy-1-N-benzylcarbamoyl-1-propenyl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (34) und 1-Benzyliden-2,3-dihydro-3,4-dioxo-6-methyl-1H,4H-pyrano[3,4-c]pyrrol-7-N-benzylcarboxamid (35a)
17. 5-Benzyliden-4-(cyano-phenyl-methyl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (36)
18. 5-Benzyliden-4-(N,N'-diphenyl-5-hydroxy-3-oxo-3-pyrazolin-4-yl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (37)
19. 5-Benzyliden-4-(3-hydroxy-1-oxo-inden-2-yl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (38)
20. 5-Benzyliden-4-(5-benzyliden-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (39)
21. 5-Benzyliden-4-(5-benzyliden-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (40)
22. 1,6-Dibenzyliden-1H,4H,6H-pyrano- [3,4-c:5,6-c']-dipyrrol-3,4,8-trion (41)
23. 2-Acetoxy-5-methoxy-4,5,7-triphenyl-7,7a-dihydro-1H,5H-pyrano [3,4-b] pyrrol-3-carbonsäuremethylester (42)
24. 5-Hydroxy-7-phenyl-oxindol-3,4,6-tricarbonsäuremethylester (43)
25. 5-Benzyliden-4-chlor-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (44)
26. 1-Benzoyl-5-benzyliden-4-chlor-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (45)
27. 5-Benzyliden-4-merkapto-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (46)
28. 5-Benzyliden-4-methylthio-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (47)
29. 4-Äthylthio-5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (48)
30. 5-Benzyliden-4-cyano-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (49)

31. 5-Benzyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (51)
32. 5-Benzyliden-4-methoxy-3-pentanoyl-3-pyrrolin-2-on (52)
33. 4-Hydroxy-5-(α -methoxalyl-benzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (53)
34. 5-Benzyliden-1-methoxalyl-4-methoxy-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (54)
35. 4,4'-Trithio-bis-(5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester) (55)
36. 4,4'-Dithio-bis-(5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester) (56)
37. 5-(α -Brombenzyliden)-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (57)
38. 5-(α -Brombenzyliden)-pyrrolidin-2,4-dion (58)
39. 5-Benzyliden-3-dibrom-pyrrolidin-2,4-dion (59)
40. 5-(α -Brombenzyliden)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (60)
41. 5-(α -Brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (61)
42. 5-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-2-pyridon-3-carbonsäuremethylester (64) und 5-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-2-pyridon-3-carbonsäure (65)
43. 5-(α -Brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (66)
44. 5-(α -Brombenzyliden)-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure, Z- und E-Isomerengemisch (67)
45. 5-(α -Brombenzyl)-4-methoxy-2-oxo-5-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (68)
46. 5-Benzyl-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (69)
47. 6-(α -Brombenzyliden)-1,2-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-1H,4H-pyrrolo [3,4-c] pyrazol-3,4-dion (70)

48. 2-(α -Brombenzyliden)-3,5-dimethoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (71) und 5-(α -Brombenzyliden-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (72)
49. 4-Äthoxy-5-(α -brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure (73)
50. 5-(α -Brombenzyliden)-2-hydroxy-3-methoxycarbonyl-2-pyrrolin-4-yliden-malonsäuredimethylester (74)
51. 5-(α -Merkapto-benzyliden)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (75)
52. 4-Hydroxy-5-(α -methylthio-benzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (76)
53. 4-Methoxy-5-(α -methylthio-benzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (77)
54. 4,5-Dihydro-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (79)
55. 5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-ylum-perchlorat (80)
56. Kalium-5-oxido-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (81)
57. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (82)
58. 5-Methoxy-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (83)
59. 5-Äthoxy-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (84)
60. 4,5-Dihydro-6-methoxycarbonyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-1,1-dioxid (85)
61. 4,5-Dihydro-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäure (86)
62. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäure (87)

63. 6-Brom-4,5-dihydro-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5-on (89)
64. 6-Brom-4,5-dihydro-4-methyl-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5-on (90)
65. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonylchlorid (91)
66. 6-Acetoxy-4,5-dihydro-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5-on (92)
67. 5-Benzyliden-4-hydroxy-3-(1-hydroximino-äthyl)-3-pyrrolin-2-on (98)
68. 5-Benzyliden-4-hydroximino-3-(1-hydroxy-äthyliden)-pyrrolidin-2-on (99)
69. 5-Benzyliden-3-(methoxy-imino-äthyl)-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (100)
70. 6-Benzyliden-5,6-dihydro-3-methyl-4H-pyrrolo [3,4-d] isoxazol-4-on (101) und 3-Acetamino-5-benzyliden-4-hydroxy-3-pyrrolin-2-on (93)
71. 3-Acetyl-5-(α -brombenzyliden)-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (102)
72. 3-Acetyl-5-(α -brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (103)
73. 6-Acetyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5-on (104)
74. 5-Benzyliden-3-(2,2-dimethoxy-propyl)-4-methoxy-3-pyrrolin-3-on (105)
75. 3-Acetyl-5-benzyliden-4-methoxy-3-pyrrolin-3-on (106)

ZUSAMMENFASSUNG

142

LITERATURVERZEICHNIS

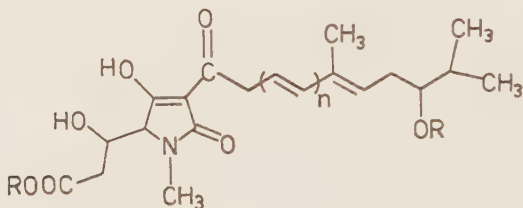
144

ALLGEMEINER THEIL

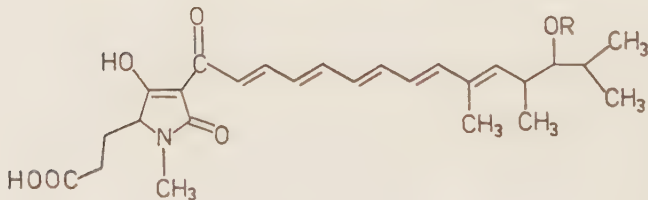
1. Einleitung

Den Trivialnamen "Tetramsäure" prägten R. Anschütz und R. Böcker ¹⁾ für 4-Hydroxy- γ^3 -pyrrolin-2-one. Die Acidität dieser Verbindungsklasse entspricht etwa der der Essigsäure ²⁾.

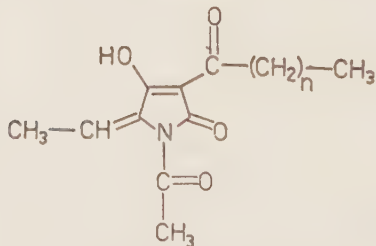
Eine Reihe von Naturstoffen sind als Tetramsäurederivate identifiziert worden ³⁻⁵⁾, darunter in jüngster Zeit z.B. die beiden Polyene Oleficin ⁶⁾ 1 und Lipomycin ⁷⁾ 2 sowie Magnesidin ⁸⁾ 3 und "K 16" ⁹⁾ 4:



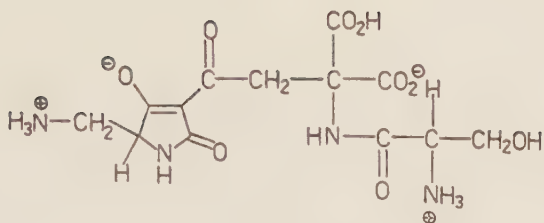
1 Oleficin (1973)



2 Lipomycin (1973)

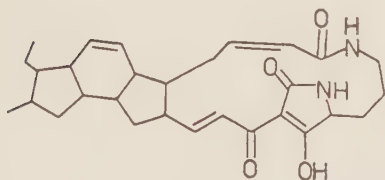


3 Magnesidin (1974)

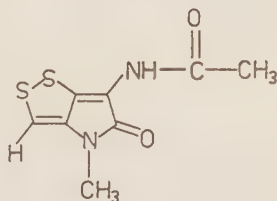


4 K 16 (1972)

Unter den Naturstoffen finden sich interessante Strukturen, die Tetramsäuren als Bestandteile bi-, tri- und tetracyclischer Systeme enthalten, so z.B. Ikarugamycin ¹⁰⁾ 5 oder Thiolutin ¹¹⁻¹³⁾ 6 aus der Gruppe der Thiotetramsäuren ³⁾.

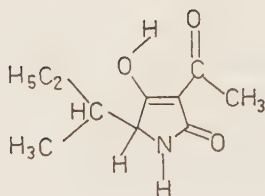


5 Ikarugamycin (1972)

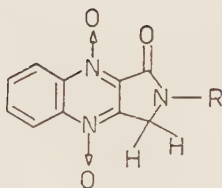


6 Thiolutin (1955)

Viele der natürlich vorkommenden Tetramsäurederivate entfalten physiologische Wirkungen. So sind vor allem antibiotische und cytostatische ¹³⁾ sowie bactericide, fungicide ¹⁴⁾ und herbicide ¹⁵⁾ Eigenschaften bekannt; die als Antibiotikum schon länger bekannte Tenuazonssäure ^{13, 16-19)} 7 soll auch als Interferon-Induktor Bedeutung haben ²⁰⁾. Ein Beispiel für synthetische Tetramsäurederivate mit physiologischer Wirkung sind Pyrroloquinoxaline ²¹⁾ 8, die antibakterielle Eigenschaften aufweisen.

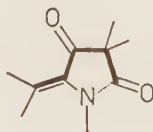


7 Tenuazonsäure



8

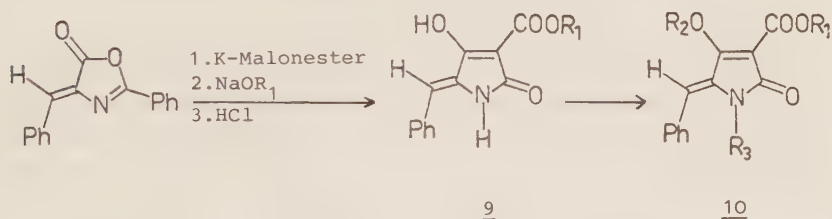
Die Synthese einfacher Tetramsäuren ist lange bekannt ²²⁻²⁵⁾. Schwieriger sind γ -Alkylidentetramsäuren zugänglich; dies ist verständlich, da es sich um cyclische Derivate von β,γ -Diketosauren handelt:



Synthesen von 5-Alkyliden-Tetramsäuren wurden vor allem im Zusammenhang mit Versuchen zur Totalsynthese schwefelhaltiger Antibiotika vom Typ des Thiolutins 6 entwickelt. U. Schmidt und F. Geiger ²⁶⁾ gelangten zu 5-Hydroxymethylentetramsäuren durch Anwendung einer von R.N. Lacey ²⁷⁾ beschriebenen Dieckmann-Kondensation von N-acylierten α -Dialkoxymethylsarkosinestern. K. Hagio und N. Yoneda ²⁸⁾ erhielten durch Dehydrierung mit Chloranil aus 5-Merkaptomethyl-thiotetramsäuren die entsprechenden 5-Merkaptomethylen-Verbindungen. Einen breiter anwendbaren Syntheseweg fand K.K. Harigel ²⁹⁾ für γ -Alkyliden-Tetramsäuren in der Acylierung von CH-Aciden mit Alkyliden-azlactonen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Umsetzungsmöglichkeiten von Tetramsäure "estern" (4-Alkoxy- γ -pyrrolin-2-onen) mit Nucleophilen zu untersuchen; dabei sollte auch geprüft werden, wie weit sich die γ -Alkylidengruppe als konkurrierendes elektrophiles Zentrum an den Reaktionen beteiligt.

Ausgangsverbindungen waren die verschieden substituierten Tetramsäuren 9a und b sowie 10a - g:



	R ₁	R ₂	R ₃	λ max (nm) ⁺
<u>9a</u>	CH ₃	-	-	<u>322</u> , 228
<u>9b</u>	C ₂ H ₅	-	-	<u>310</u> , 230
<u>10a</u> ⁺⁺)	CH ₃	CH ₃	H	<u>331</u> , 211
<u>10b</u>	C ₂ H ₅	CH ₃	H	<u>332</u> , 222
<u>10c</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	<u>331</u> , 225
<u>10d</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	<u>332</u> , 222
<u>10e</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>306</u> , 220
<u>10f</u>	CH ₃	H	CH ₃	<u>294</u> , 229
<u>10g</u>	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	<u>305</u> , 220
⁺⁺) In Cyclohexan: <u>332</u> , 225				

⁺) die hier und im übrigen Text angegebenen UV-Maxima sind, sofern nichts anderes angegeben, in Methanol gemessen.

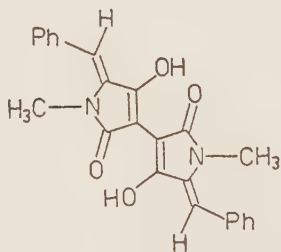
Die Herstellung der NH-Tetramsäuren 9a und b erfolgte nach K.K. Harigel ²⁹⁾ aus Benzalazlacton und dem entsprechenden Malonester.

Durch Umsetzung mit Diazomethan bzw.-äthan erhielt man die Äther 10a - d.

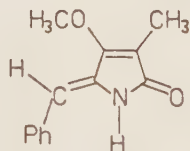
10a und 10d wurden nach der von H. Poschenrieder ³⁰⁾ beschriebenen Methode mit Dimethylsulfat zu 10e bzw. 10g N-methyliert.

Beim Versuch, 10a in Toluol mit Natriumhydrid/Methyljodid zu methylieren, wurde ein Gemisch von 10e und 10f erhalten.

Methylierte man die Tetramsäure 9a mit Methyljodid nach der von G.J. Isele und A. Lüttringhaus ³¹⁾ beschriebenen Methode in Dimethylsulfoxid und Anwesenheit von Kaliumhydroxid, so erhielt man anstelle der erwarteten Verbindung 10f ein Gemisch aus 11 und 12. Die Struktur dieser Verbindungen ergibt sich aus den Analysen und den NMR-Spektren.

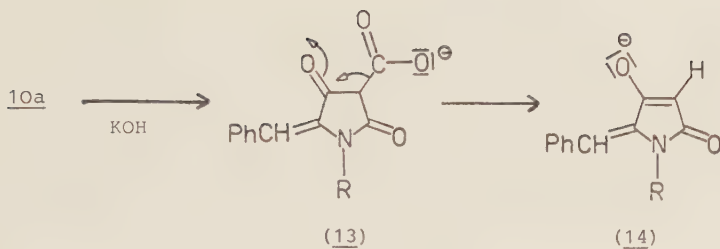


11 (315,218)



12 (323,230)

Der Reaktionsverlauf ist z.T. überraschend. Bekannt ist, daß in DMSO Ester leicht verseift ³²⁾ und Decarboxylierungen beschleunigt werden ³³⁾. Jedoch wurden unseres Wissens bisher keine Decarboxylierungen von Salzen von 3-Carboxy-tetramsäuren (13) beobachtet. Der Decarboxylierung folgt neben N-, O- und C-Methylierung eine oxidative Dimerisierung des Anions der α -unsubstituierten Tetramsäure (14):

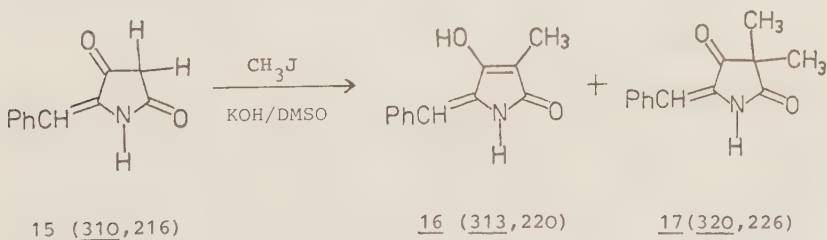


Daß derartige Oxidationen mit Jod ablaufen, ist von Natriumacetessigester ³⁴⁾, aber auch vom Salz 14, R=H bekannt²⁾. Im vorliegenden Fall muß Dimethylsulfoxid als Oxidationsmittel wirken, vielleicht auf dem Wege einer vorgeschalteten Redoxreaktion gemäß folgender Formulierung:



Die Reduktion von Dimethylsulfoxid durch Halogenwasserstoffsäuren zum Dimethylsulfid ist als Konkurrenzreaktion bei Oxydation von Organohalogen-Verbindungen zu Carbonylverbindungen bekannt³⁵⁾.

Unter den Methylierungsprodukten vermißt man die Verbindungen 16 (als Vorstufe von 12) und 17.



Dies beruht offensichtlich nur auf Isolierungsschwierigkeiten. Bei einem weiteren Methylierungsversuch, ausgehend von der bekannten Tetramsäure 15 ²⁹⁾ konnten jedenfalls beide Verbindungen erhalten werden.

16 liegt dem NMR-Spektrum nach in DMSO vollständig als Enol vor im Gegensatz zu 15, das in DMSO zu 40% in der Keto- und zu 60% in der Enolform vorliegt.

Ein für die genannten Verbindungen repräsentatives NMR-Spektrum zeigt Abb. 1.

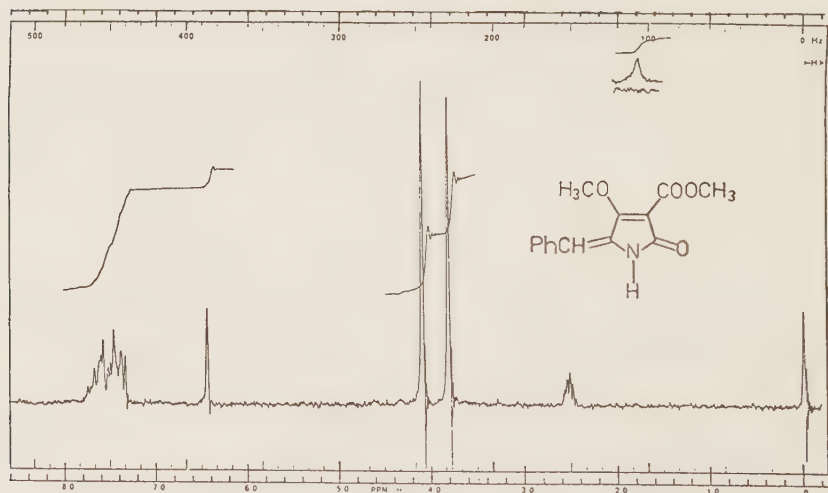


Abb.1: NMR-Spektrum von 10a in DMSO-d₆

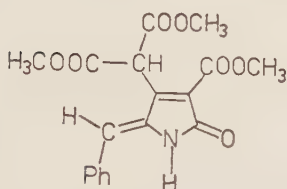
Das Signal der vinylogenen Estergruppe erscheint regelmäßig bei δ 4,1, um 0,3 ppm paramagnetisch verschoben relativ zum Signal des Ester-methoxyls. Diese Zuordnung ergibt sich durch Vergleich der NMR-Spektren der Tetramsäuren 9 und 10. Das Phenylprotonensignal zeigt ein für unsubstituierte Benzylidentetramsäuren vom Typ 9 oder 10a-d charakteristisches Aufspaltungsmuster; das Signal des NH-Protons erscheint bei δ 10,08.

2. Reaktionen von γ -Benzylidentetramsäure"estern" mit Nucleophilen

2.1 Umsetzungen mit Anionen CH-acider Verbindungen

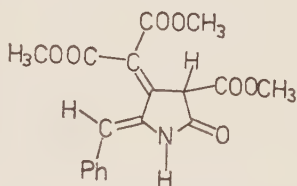
Malonester

K.K. Harigel ²⁹⁾ beschrieb die Reaktion der 4-Methoxyverbindung 10a mit Kalium-Malonsäuredimethylester in Methanol. Er isolierte ein rotes Kaliumsalz, aus dem er durch Ansäuern die gelbe Verbindung 18 erhielt:



18a

(363,232)



18b

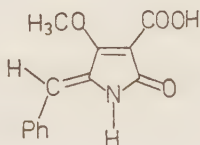
Man kann diese Reaktion als eine Esterkondensation zwischen Malonester als Methylenkomponente und dem Tetramsäureester als Carbonylkomponente beschreiben. Treibende Kraft für den Reaktionsablauf ist die Ausbildung eines mesomeriestabilisierten Anions. Diese Betrachtungsweise macht auch verständlich, warum der Angriff des Nucleophils an der vinylogenen Estercarbonylgruppe und nicht am "richtigen Ester" erfolgt: durch Substitution in 4-Stellung wird das Anion eines vinylogenen Methantricarbonesters erzeugt, dessen negative Ladung über drei Estergruppen delokalisiert ist.

Beim Nacharbeiten ergab sich, daß Nebenprodukte auftreten, die nach dem Ansäuern als Tetramsäuren 9a und 19 identifiziert werden konnten. Ihre Bildung mußte auf Feuchtigkeitsspuren im Lösungsmittel zurückgeführt werden. Bei einigen Verseifungsversuchen mit 10a unter verschiedenen Bedingungen zeigten sich folgende Reaktivitätsunterschiede:

Mit Natriumäthylat in Äthanol bei Rückflußtemperatur erfolgt schneller Austausch an beiden Estergruppen.

Mit Natriumhydroxyd in Methanol und geringen Mengen Wasser findet vornehmlich Angriff an der 3-ständigen Carboalkoxygruppe statt, man isoliert die Carbonsäure 19.

In wäßriger Natronlauge wird primär der vinyloge Ester zu 9a verseift; längere Reaktionsdauer führt auch hier zur Verseifung der 3-ständigen Estergruppe; aus dem Dianion entsteht beim Ansäuern, wie bereits von K.K. Harigel²⁹⁾ beschrieben, unter Decarboxylierung die Tetramsäure 15.



19 (324,228)

Die Struktur der bisher nicht beschriebenen Verbindung 19 ergibt sich aus der Elementaranalyse, welche die Substanz als Isomeres von 9a ausweist, und dem NMR-Spektrum. Hier unterscheiden sich die Isomeren nur hinsichtlich der Lage, nicht aber der Zahl der Signale. Demnach kann es sich bei der neuen Verbindung nur um die Carbonsäure 19 handeln.

Alkylierung mit Diazomethan liefert 10a, mit Diazoäthan 10b.

K.K. Harigel²⁹⁾ hatte wegen der Ähnlichkeit der formulierten Tautomeren 18a und b keine Unterscheidung zwischen den beiden Strukturen treffen können. Dem NMR-Spektrum (Abb.2) ist nur zu entnehmen, daß in DMSO eine einheitliche Substanz und kein Tautomeren-Gemisch vorliegt; das Signal für ein gegen D₂O austauschbares Proton bei δ 5,66 kann seiner Lage nach dem Methinproton beider Tautomeren zugeordnet werden. Ein NMR-Spektrum der d₄-methanolischen Lösung von 18 gab ebenfalls keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Tautomeren-Gemisches.

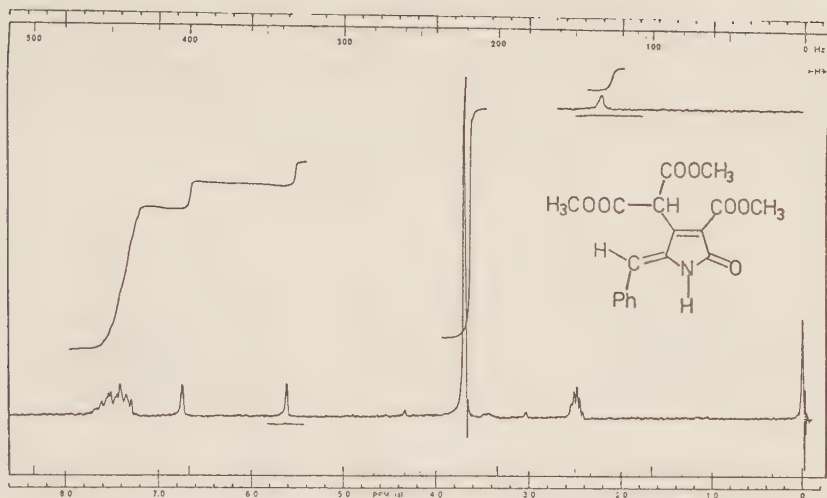


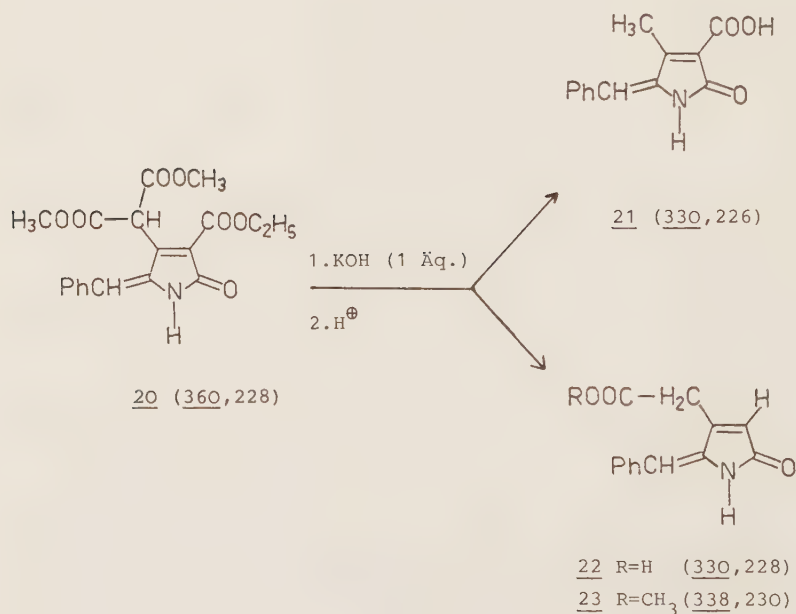
Abb.2: NMR-Spektrum von 18 in DMSO-d₆

Gleichermaßen unergiebig ist das IR-Spektrum. Auch das UV-Spektrum könnte eine Unterscheidung zwischen 18a und b nur ermöglichen, wenn geeignete Vergleichssubstanzen vorhanden wären. Dazu wurden die im folgenden beschriebenen Analogen von 18 hergestellt. Man beobachtet jedoch auch bei strukturell ähnlichen Verbindungen erhebliche Unterschiede in den UV-Absorptionen. Die Schlußfolgerung aus den UV-Spektren, daß 18 als Pyrrolinon vorliegt, ist daher nur als vorläufig zu betrachten.

Aus 10c und Natrium-Malonsäuredimethylester in Methanol wurde 20 erhalten. Mit wässrig-alkoholischer Lauge entstand daraus ein Gemisch, aus dem nach Ansäuern 21 und 22 isoliert wurden. Die Struktur

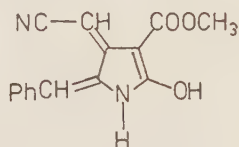
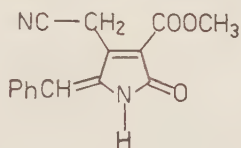
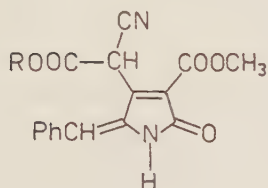
von 21 ergibt sich aus dem NMR-Spektrum, das ein Signal für eine Methylgruppe bei δ 2,46 aufweist.

22 wird wegen seiner mit 21 übereinstimmenden UV-Absorption als Pyrrolinon formuliert. Die Säure ließ sich mit Diazomethan glatt zu 23 methylieren; die Veresterung hat eine anomal große bathochrome Verschiebung des UV-Absorptionsmaximums zur Folge.



Cyanessigester

Setzt man 10a mit dem Natriumsalz des Cyanessigsäuremethylesters in trockenem Dimethylformamid um, so erhält man über ein rotes Natriumsalz das Substitutionsprodukt 24. Zu den analogen Verbindungen 25 und 26 führen die Umsetzungen mit Cyanessigsäureäthyl- und -tert.-butylester, verwendet man die Kaliumsalze und tert.-Butanol als Lösungsmittel.



24 R = CH₃ (341,228)

25 R = C₂H₅ (346,230)

26 R = C(CH₃)₃ (342,231)

a b
27 (366,289,222)

Die Verbindungen werden wie 18 und 20 als Pyrrolinone formuliert, da ihre IR-Spektren eine einheitliche Absorptionsbande bei 2260 cm⁻¹ aufweisen, was der Struktur eines nichtkonjugierten "gesättigten" Nitrils entspricht (36,37).

In den NMR-Spektren erscheint das Signal des Methinprotons in Dimethylsulfoxid zentriert bei δ6,3 (Abb.3a). Auffällig ist die für ein Methinproton ungewöhnliche Verbreiterung dieses Signals, ein Effekt, der beim Wechsel zu Trifluoressigsäure als Lösungsmittel verschwindet. Es lag nahe, ein Tautomeriegleichgewicht zwischen der α-Hydroxypyrrolin- und der Pyrrolinon-Form anzunehmen, zumal die Verbindungen eine rote Eisenchlorid-Reaktion in Methanol zeigen. Bei verschiedenen Temperaturen ausgeführte NMR-Spektren in Dimethylsulfoxid und Chloroform (Abb.3b) ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für eine Tautomerie in diesen Lösungsmitteln.

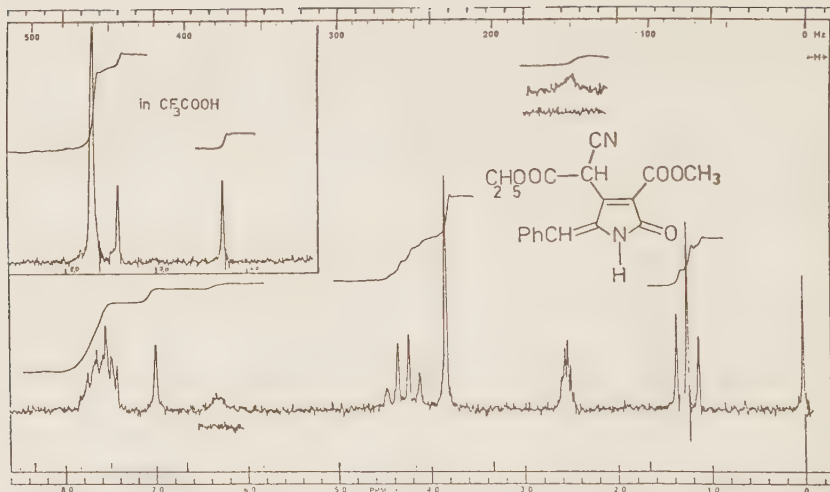


Abb. 3a: NMR-Spektrum von 25 in DMSO-d₆

26 ließ sich in guten Ausbeuten zu 27 pyrolysieren. Aus dem NMR-Spektrum ergibt sich die Pyrrolinon-Struktur 27a: es tritt ein Signal bei δ 4,33 auf, das die CH₂-Gruppe charakterisiert. Das IR-Spektrum bestätigt diese Strukturzuordnung auch für das Kristallisat durch eine bei 2260 cm⁻¹ auftretende Nitrilbande ^{36,37}). Um so überraschender sind die Unterschiede in den UV-Absorptionen der Cyanessigesterderivate einerseits und 27 andererseits. 27 ist durch 3 Absorptionsmaxima charakterisiert, wobei die Absorption größter Wellenlänge vergleichbar ist mit der der Malonesterprodukte 18 und 20⁺); zur Erklärung des bei 289 nm auftretenden

⁺) Austausch einer Estergruppe gegen eine Nitrilgruppe ohne Beteiligung an einer Konjugation hat üblicherweise nur einen geringen, meist allerdings hypsochromen Shift zur Folge ^{38,39}). Dagegen bewirken Nitril-Substitutionen eine bathochrome Verschiebung, sind sie mit Doppelbindungen konjugiert ^{38,40-42}).

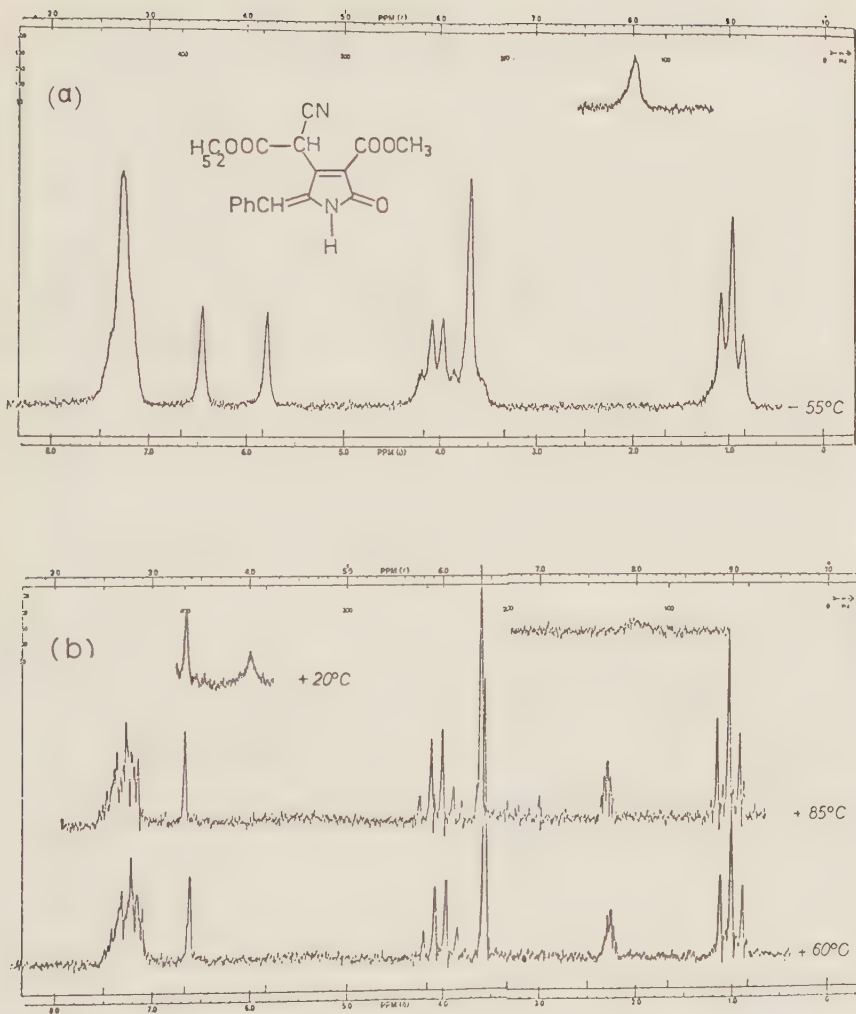
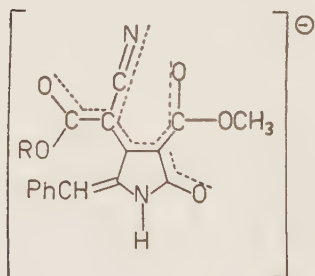


Abb. 3b: NMR-Spektren von **25** in: CDCl_3 -Lösung (a)
 DMSO-d_6 -Lösung (b)

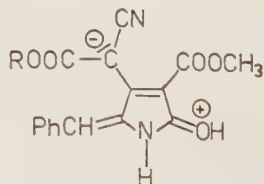
Hauptmaximums kann angenommen werden, daß in methanolischer Lösung ein Gleichgewicht zwischen der Pyrrolinon-Form (27a) und der α -Hydroxypyrrolininform (27b) vorliegt, welche ein neues Teilchromophor enthält. 27 gibt in Methanol keine Eisenchlorid-Reaktion, was jedoch auf die schlechte Löslichkeit zurückzuführen ist; Zusatz von Dimethylsulfoxid führt nach einiger Zeit zum Auftreten einer gelbgrünen Färbung. Ein NMR-Spektrum in Methanol, das über die angenommene Tautomerie Auskunft geben könnte, steht ebenfalls wegen der geringen Löslichkeit nicht zur Verfügung.

Bei den Cyanessigester-Verbindungen (24-26) findet man 2 Absorptionsmaxima mit einer hypsochromen Verschiebung des längerwelligen Maximums, jedoch bewirkt Zusatz von Säure einen bathochromen Shift um 30 nm. Die Ursache dieser "Anomalie" dürfte die höhere Acidität^{+) der Cyanessigester-Derivate sein.}

Man mißt in Methanol im wesentlichen die Absorption des Anions (I), dessen Mesomerie offenbar den Grundzustand stärker stabilisiert als den ersten Anregungszustand. Zusatz von Säure drängt die Dissoziation zurück, man mißt die Absorption der Neutralverbindung.



I



II

^{+) Der pK_s -Wert von 25 wurde spektralphotometrisch ^{43,44) zu $4,0 \pm 0,1$ bestimmt.}}

Für die Lösung ist eine Beteiligung von Dipol-Strukturen (II) anzunehmen. Löst man die Nitrile 24 - 26 in Lösungsmitteln mit verschiedener Dielektrizitätskonstante, so zeigt sich eine "positive Solvatochromie": in Lösungsmitteln mit kleinen DK-Werten wie Chloroform, Essigester und Essigsäure lösen sich die Substanzen mit gelber Farbe, Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante dagegen bewirken eine langwellige Verschiebung: die wässrige Lösung ist rot und die Dimethylsulfoxid-Lösung dunkelrot gefärbt. Die positive Solvatochromie beruht darauf, daß im Grundzustand zwar die unpolaren Strukturen überwiegen, durch polare Lösungsmittel aber eine Anregung von chromophoren Elektronensystemen erfolgt, an deren Mesomerie zwitterionische Strukturen beteiligt sind. Ausführliche Untersuchungen über positive Solvatochromie wurden von K. Dimroth und Mitarbeitern ⁴⁵⁾ an Stilbenderivaten durchgeführt; weitere bekannte Beispiele sind die Solvatochromie des Indigos ⁴⁶⁾ und der Mero-cyanine ⁴⁷⁾.

Eine Zusammenstellung der UV- und IR-Daten ist in Tab. 1 gegeben.

Trotz der erheblichen Acidität dieser Verbindungen war es nicht möglich, mit Alkylierungsmitteln definierte Endprodukte zu erhalten; Stickstoffentwicklung mit Diazomethan zeigte zwar, daß eine Reaktion stattfand, das Reaktionsgemisch zersetzte sich jedoch schnell. Der Grund mag in der Ausbildung mehrerer Produkte infolge der Reaktionsfähigkeit von Nitrilen gegenüber Diazomethan ⁴⁸⁾ liegen.

Tabelle 1: UV- und IR-Absorptionswerte von 24-29, 36, 18 und 20

	IR-Absorption (cm^{-1}) ⁺				UV-Absorption in MeOH (nm) ⁺⁺		FeCl ₃
	OH/NH	C≡N	C=O Ester	C=O Lactam	neutral	sauer	
<u>24</u>	3200	2260	1740	1670	341 228	370 206	rot
<u>25</u>	3220	2260	1740	1680	346 230	376 205	rot
<u>26</u>	3220	2260	1750 1730	1690	342 231	372 205	rot
<u>27</u>	3220	2260	1740 1720	1675	366 289 222	368 287 208	grün
<u>28</u>	3370 3200	2230	1710	---	325 ⁺⁺⁺⁾ 278	327 274	rot
<u>29</u>	3430 3340 3200	2260	1730	1680	341 230	370 210	grün
<u>36</u>	3200	2250	1740 1710	1680	361 206	363 203	---
<u>18</u>	3180	---	1760 1740	1670	363 232	364 209	---
<u>20</u>	3180	---	1760 1750 1730	1675	360 228	362 209	---

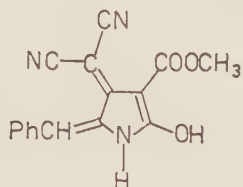
⁺) Eine Angabe der C=C-Schwingungen als Kriterium für das Vorliegen einer ungesättigten Nitrilstruktur ist wegen Überlagerung durch den Aromaten nicht möglich.

⁺⁺) Zugabe von verdünnter Natronlauge veränderte die Maxima nicht wesentlich ($\leq 3\text{nm}$)

⁺⁺⁺) UV-Werte in H₂O gemessen: neutral: 326, 272, 205 nm
sauer: 334, 268, 195 nm

Malondinitril und Malonamid

Läßt man 10a mit dem Natriumsalz des Malondinitrils in trockenem Methanol reagieren, so erhält man als Hauptprodukt 28.



28 (325, 278, 208)

Daß 28 als α -Hydroxypyrrolin vorliegt, ergibt sich aus den spektralen Daten.

Im IR-Spektrum (Abb.4) erscheint die Nitrilvalenzabsorptionsschwingung bei 2230 cm^{-1} , was eindeutig einem konjugierten, α,β -ungesättigten Nitril entspricht ^{36,37}; zudem sprechen das Auftreten einer OH-Valenzschwingung und das Fehlen der üblichen Lactam-C=O-Absorption für diese Formulierung. Im NMR-Spektrum von 28 fehlt ein Signal für ein acides Methinproton, statt dessen erscheint ein gegen D₂O austauschbares OH-Protonensignal unter dem Aromatenmultiplett.

Das UV-Spektrum zeigt wieder 3 Maxima wie bei 27. Da ein pK_s -Wert von $5,2 \pm 0,1$ für 28 gefunden wurde, könnte die langwellige Absorption bei 325 nm dem durch Dissoziation entstandenen Anion zugeordnet werden. Allerdings verändert Zusatz von Säure die Absorptionsmaxima nur wenig (s. Tab.1).

28 zeigt keine Solvatochromie, ist jedoch in H₂O löslich und gibt eine positive Eisenchlorid-Reaktion.

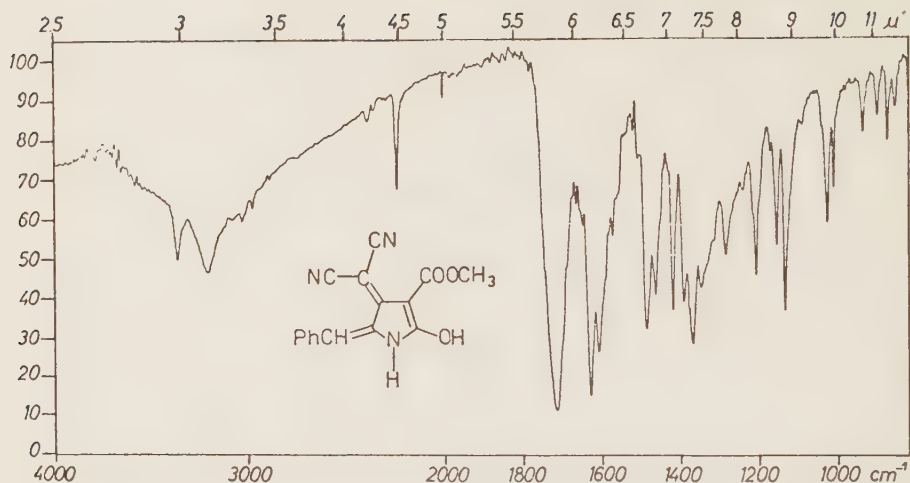
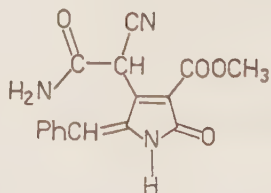


Abb. 4: IR-Spektrum von 28 KBr

Auch 28 konnte, analog den Cyanessigesterprodukten, mit Diazomethan nicht zu einer definierten Verbindung umgesetzt werden.

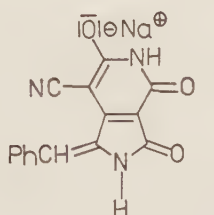
Beim Ansäuern des roten Natriumsalzes von 28 wurde durch teilweise Hydrolyse 29 gebildet.



29 (341, 230)

Die Pyrrolin-Struktur wird sowohl durch die Lage der Nitrilbande im IR-Spektrum bei 2260 cm^{-1} als auch durch ein im NMR-Spektrum erscheinendes Signal bei $\delta 6,0$ für das acide Methinproton bewiesen. 29 weist somit Ähnlichkeit mit den Cyanessigester-Produkten 24-26 auf; es zeigt auch den bathochromen Shift auf Säurezusatz und Solvatochromie.

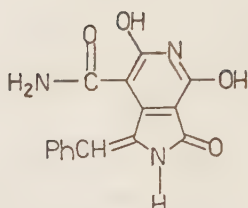
Es war zu erwarten, daß 29 auch auf direktem Wege aus 10a und dem Natriumsalz des Cyanacetamids entsteht. Die Reaktion verlief jedoch abweichend; unter Ringschluß erhielt man das stabile Natrium-salz 30:



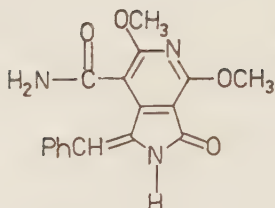
30 ($330, 270, 239$)

Das in den meisten Lösungsmitteln schwerlösliche Salz 30 konnte auch mit starken Säuren nicht vollständig neutralisiert werden. Im NMR-Spektrum tritt außer dem Signal für das NH-Proton des Pyrrolinon-Ringes ein weiteres, scharfes Protonensignal auf, das dem NH-Proton des Glutaconimid-Ringes zugeordnet werden kann; das IR-Spektrum weist eine starke Nitrilbande bei 2210 cm^{-1} auf und breite, schwach ausgeprägte Banden bei $2940, 3080, 3240$ und 3450 cm^{-1} . Im Massenspektrum findet Autoprotonierung statt; als Molekülion findet man deshalb die protonierte Form von 30: m/e 279.

Bei analogem Reaktionsverlauf erhält man durch Umsetzung von 10a mit dem Natriumsalz des Malonamids das Pyrrolo-pyridin 31.



31 (325, 275, 225)
und Tautomere



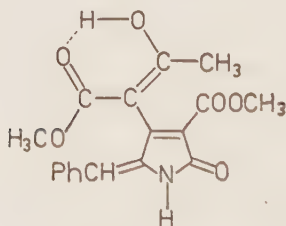
32 (360, 312, 238)

Im NMR-Spektrum von 31 erscheinen die 4 Protonen der Pyridin-Teilstruktur als ein verbreitertes Signal bei $\delta 10,37$, so daß keine Unterscheidung zwischen den möglichen Tautomeren getroffen werden kann.

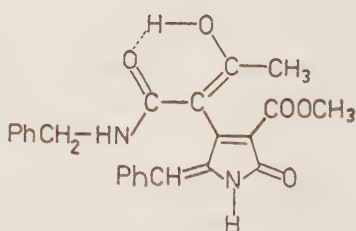
31 läßt sich mit Diazomethan in das Nicotinamidderivat 32 überführen, wie sich aus Analyse und NMR-Spektrum ergibt.

Acetessigester und Acetessigsäurebenzylamid

Natriumacetessigsäuremethylester bzw. das Natriumsalz des Acetessigsäurebenzylamids reagiert mit 10a in trockenem Äthanol erwartungsgemäß zu 33 bzw. 34:



33 (359, 240)



34 (355, 245)

Beide Verbindungen liegen, wie man den spektralen Daten entnehmen kann, als Pyrrolinone vor; der β -Ketosäure-Teil ist vollständig enolisiert. Die IR-Spektren zeigen eine breite Bande im Bereich der OH-Valenzschwingungen und die bekannte Lactam-C=O-Absorption. In Übereinstimmung damit stehen die NMR-Spektren. Abb. 5 zeigt das NMR-Spektrum von 34 in Dimethylformamid.

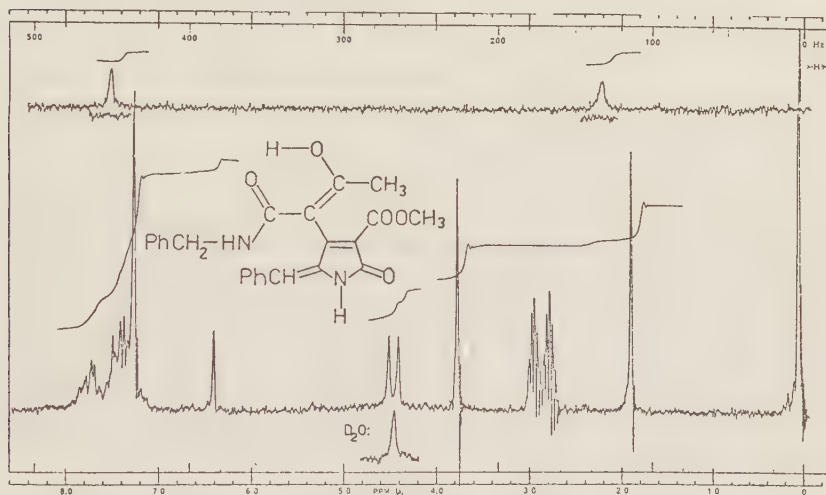


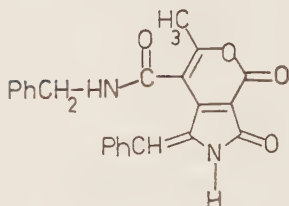
Abb.5: NMR-Spektrum von 34 in DMF-d₆

Ein Signal für ein acides Methinproton fehlt, das OH-Proton wird durch ein D₂O-austauschbares Signal unter dem Aromatenmultipllett charakterisiert.

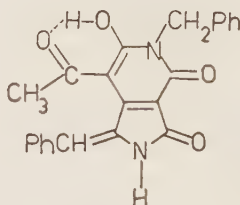
Das Benzylprotonen-Signal erscheint durch das Amid-NH-Proton aufgespalten, nach D₂O-Austausch fallen die Signal zu einem Singulett zusammen.

33 und 34 bilden mit methanolischer Eisenchlorid-Lösung rote Komplexe, mit Natronlauge lösliche Salze. Eine Fixierung der Enolform durch Methylierung mit Diazomethan gelang bei keiner der beiden Verbindungen.

Bei der Herstellung des Amids 34 könnte ein Nebenprodukt isoliert werden, das der Analyse nach CH_3OH weniger enthielt. Es muß sich somit entweder um das α -Pyron 35a oder das α -Pyridon 35b handeln.



35a (408,320,227)

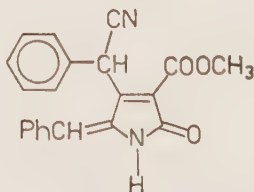


35b

Die Entscheidung ist leicht an Hand des NMR-Spektrums zu treffen. Das Signal der Benzylprotonen wird wie bei 34 zum Duplett aufgespalten, das Signal der CH_3 -Gruppe erscheint um 0,83 ppm bei tieferem Feld als die Acetylgruppe von 34. Demnach liegt das α -Pyron 35a vor. Damit in Einklang steht auch das IR-Spektrum. Im Vergleich zu 34 tritt anstelle der Esterbande bei 1700 cm^{-1} eine neue Bande bei 1750 cm^{-1} auf, die der üblichen C=O -Valenzabsorptionsschwingung von α -Pyronen entspricht.

Benzylcyanid

10a läßt sich mit dem Natriumsalz des Benzylcyanids in trockenem Methanol zu einem roten Salz umsetzen, aus dem durch Ansäuern 36 erhalten werden kann.

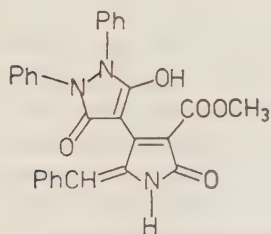


36 (361,206)

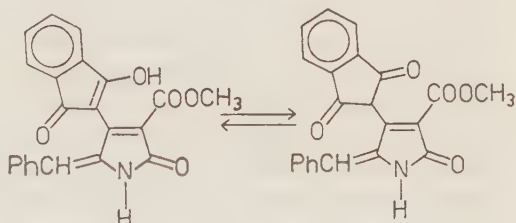
36 gibt keine positive Eisenchlorid-Reaktion und zeigt keine Solvatochromie. Die durch relativ große Acidität bedingte "UV-Anomalie" der Cyanessigester-Derivate ist hier nicht zu erwarten. Dementsprechend ist keine Änderung der UV-Maxima auf Zusatz von Säure zu beobachten; im NMR-Spektrum tritt das acide Methinproton als scharfes Singulett wie bei den Malonesterderivaten bei δ 6,47 auf.

Cyclische β -Dicarbonylverbindungen

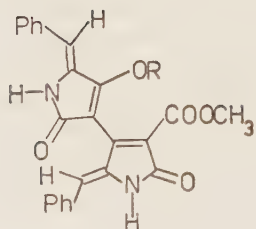
Als weitere CH-Acide wurden 1,2-Diphenylpyrazolidin-3,5-dion und Indan-1,3-dion – von denen sich bekannte Arzneimittel wie Phenylbutazon, Phenindion, oder Methindion ⁴⁹⁾ ableiten – sowie die Tetramsäure 15 mit 10a umgesetzt. In allen Fällen verlief die Reaktion in gewünschter Weise, jedoch war der Reaktionsverlauf stark von der Wahl des Lösungsmittels abhängig. So konnte mit dem Natriumsalz des Pyrazolidindions nur in Dimethylformamid das gewünschte Substitutionsprodukte 37 erhalten werden; die Salze des Indandions und der Tetramsäure 15 dagegen reagierten nur in protischen Lösungsmitteln zu den erwarteten Produkten 38 und 39. Alle Verbindungen geben eine positive Eisenchlorid-Reaktion.



37 (350,250)

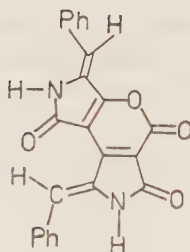


38 (355,242)



39 R = H (346, 305, 219)

40 R = CH₃ (368, 322, 219)



41 (408, 315, 219)

Auf Grund der NMR-Spektren liegen 37 und 39 (Abb.6) in der angegebenen Enolform vor, die wegen der breiten OH-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum auch für den festen Zustand angenommen werden muß. Dagegen liegt das Indandionderivat 38 in Dimethylsulfoxid nur zu 75% in der Enolform vor; im IR-Spektrum fehlen typische OH-Absorptionen; bei 1760 cm⁻¹ findet man eine starke C=O-Bande.

In den UV-Spektren geben 37 und 38 ein ähnliches Bild. Abweichend davon weist 39 drei Maxima auf, von denen das längstwellige ungefähr den gleichen Wert wie die vorgenannten Verbindungen mit einem kürzeren konjugierten System erreicht. Daraus ist auf eine sterisch bedingte Behinderung der Konjugation bei allen Verbindungen zu schließen. Die Hauptbande bei 39 kommt dem Pyrrolinon-Teilchromophor zu; bei der Methylierung mit Diazomethan zu 40 beobachtet man die bei Tetramsäuren übliche Rotverschiebung, in diesem Fall bei beiden langwelligen Maxima. Erzwingt man Coplanarität des Moleküls von 39 durch Ringschluß zu 41, so erscheint erwartungsgemäß das längstwellige Maximum bathochrom verschoben und wird zum Hauptmaximum.

Das IR-Spektrum zeigt neben einer NH-Bande bei 3210 cm^{-1} zwei Banden für C=O-Valenzschwingungsabsorptionen bei 1740 und 1720 cm^{-1} sowie Aromaten- und C=C-Absorptionen bei 1690 und 1640 cm^{-1} . Mehr Informationen über die Struktur der unbekannten Verbindung war dem NMR-Spektrum zu entnehmen (Abb.7).

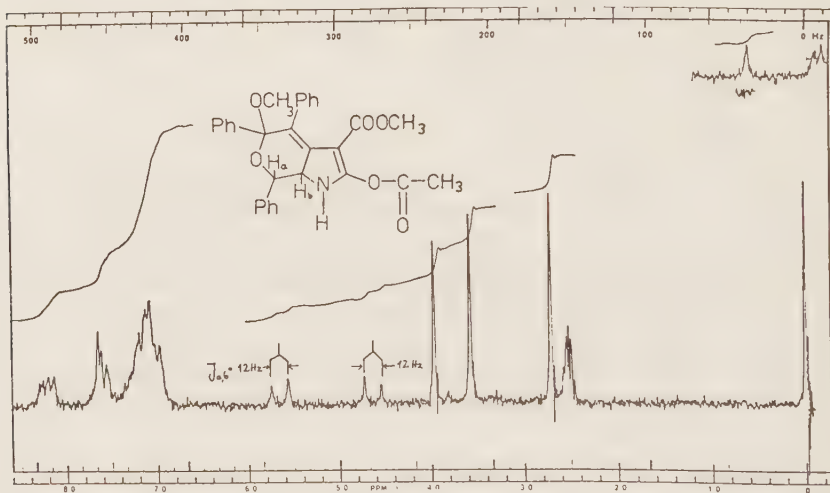
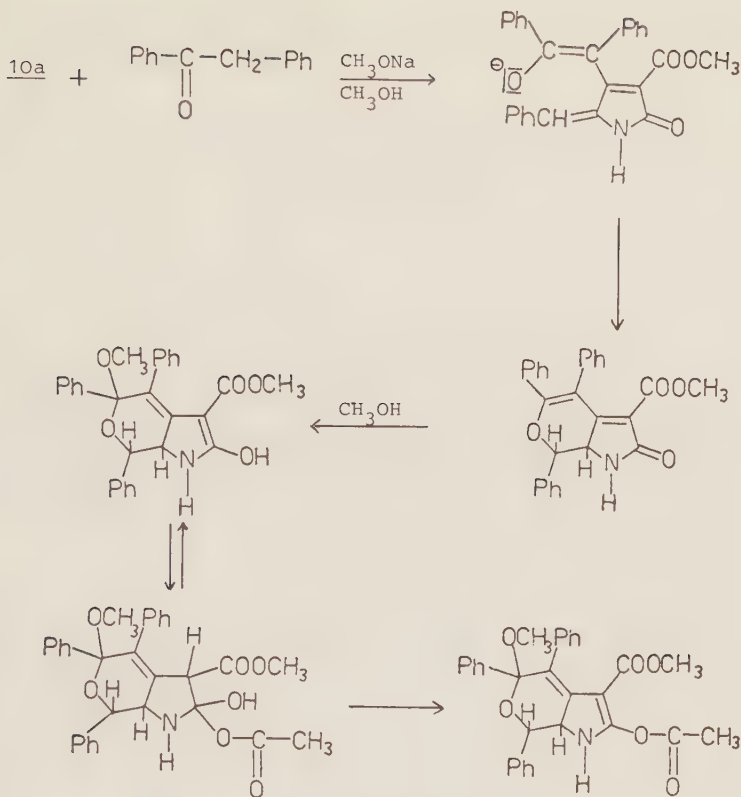


Abb. 7: NMR-Spektrum von 42 in DMSO- d_6

Außer zwei Signalen für Methoxygruppen bei $\delta 3,97$ und $3,57$ tritt noch ein drittes Signal für eine Methylgruppe bei $\delta 2,7$ auf, das einer Acetylgruppe entsprechen dürfte. Außer den Signalen im Aromaten-Bereich (15H) und bei $\delta 8,93$ (NH-Proton) treten zwei schwieriger zu deutende Dupletts bei $\delta 4,64$ und $5,63$ (je 1H) mit einer Kopplungskonstante von 12 Hz auf. Lage und Kopplungskonstante weisen auf vicinale Protonen in diaxialer Anordnung mit einem Diederwinkel von nahezu 180° hin ⁵⁰⁾, die an C-Atomen mit benachbarten Heteroatomen stehen. Dies führt zur Strukturformel 42 und zu folgender Vorstellung zum Reaktionsverlauf:

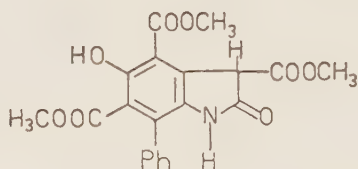


42 (236)

Sofern diese Vorstellung zutrifft, ist hier, erstmals bei den bisher durchgeführten Reaktionen, eine Addition an die exocyclische Doppelbindung des Benzylidenpyrrolinon-Systems eingetreten. Daß dies unter günstigen Bedingungen möglich ist, läßt sich an einem einfacheren Beispiel zeigen.

Bei der Umsetzung von 10a mit dem Mono-Natriumsalz des Acetondicarbonsäuredimethylesters in trockenem Dimethylformamid entstand ein zersetzliches, dunkelbraunes Salz. Nach Luftoxidation und Ansäuern wurde, wenn auch nur in 15% Ausbeute, eine bräunliche hochschmelzende Substanz erhalten, deren Analysenwerte und spektrale

Daten das Vorliegen des Oxindolderivates 43 beweisen.



43 (350, 262)

Das NMR-Spektrum (Abb. 8) weist drei Signale für Methoxygruppen bei δ 3,6, 3,8 und 4,0 auf; das Methinproton wird durch ein austauschbares Signal bei δ 4,97 charakterisiert. Die aromatischen Protonen liegen bei δ 7,27; die phenolische OH-Gruppe erscheint als scharfes Signal bei δ 10,76, während das NH-Proton durch ein breites Signal bei δ 10,56 angezeigt wird.

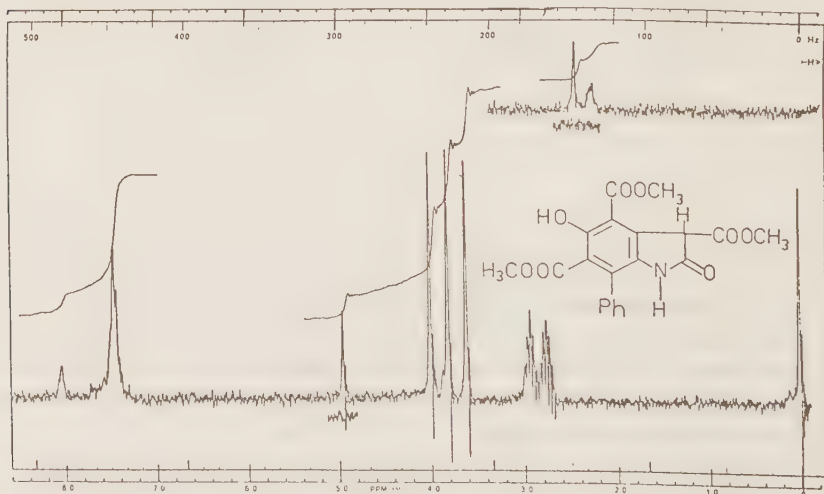


Abb. 8: NMR-Spektrum von 43 in DMF-d₆

43 zeigt eine positive Eisenchlorid-Reaktion. Mit Diazomethan ließ sich kein definiertes Produkt erhalten. Ebenso wenig war eine der Acetatbildung bei 42 entsprechende Reaktion mit Essigsäure festzustellen.

Eine zur Bildung von 43 analoge Darstellungsmethode für Oxindole ist unseres Wissens nicht bekannt.

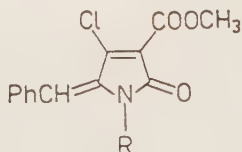
Weitere CH-Acide und Übersicht

Eine Reihe von Versuchen, 10a mit weiteren CH-Aciden zur Umsetzung zu bringen, verlief negativ. In den meisten Fällen traten intensive Färbungen der Ansätze auf, wie sie auch bei den positiv verlaufenen Reaktionen zu beobachten waren. Einheitliche Produkte konnten jedoch auch bei Wechsel des Lösungsmittels nicht erhalten werden. Die eingesetzten Verbindungen und Reaktionsbedingungen sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Reaktionen dann möglich sind, wenn Verbindungen mit einer CH_2 -Gruppe mittlerer Acidität (pK_s ca. 9-20), einer geringen Enolisierungstendenz und mesomeriefähigen Substituenten eingesetzt werden. Dieses Ergebnis war gemäß der eingangs gegebenen Beschreibung der Reaktion als "vinyloge Esterkondensation" auch zu erwarten. Als notwendig erweist sich manchmal eine Erhöhung der relativen Nucleophilie der Anionen durch Wechsel von Alkohol zu aprotischen, dipolaren Lösungsmitteln ⁵²⁾; dabei werden allerdings häufig mehrere Produkte gebildet, die z.T. jedenfalls auf Förderung von Konkurrenzreaktionen an der Benzyliden-gruppe zurückgehen.

An einigen Beispielen wurde untersucht, ob sich der Anwendungsbereich der Umsetzung dadurch ausdehnen läßt, daß man anstelle der Tetramsäure"ester" (10) Tetramsäurechloride (44,45) einsetzt. Eine Verbesserung der Ergebnisse konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Die Chloride 44 und 45 werden aus den Natriumsalzen der entsprechenden Tetramsäuren mit Thionylchlorid in Dimethylformamid⁵³⁾ in guten Ausbeuten erhalten. Das Chlorid einer am Stickstoff unsubstituierten Tetramsäure konnte weder auf diese Weise noch mit einer der anderen gebräuchlichen Methoden - z.B. mit Thionylchlorid in Benzol unter Zusatz von Pyridin⁵⁴⁾ oder mit Phosphorpentachlorid in Äther⁵⁵⁾ - erhalten werden.



44 R = CH₃ (353, 244, 213)

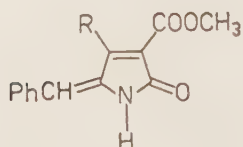
45 R = Ph-C=O (354, 243, 217)

Tabelle 2: CH-Acide, die mit 10a keine einheitlichen Reaktionsprodukte ergaben

<u>CH-Acide</u>	<u>Reaktionsbedingungen</u>
Malonsäure-t-butylmethylester	K-t-BuO/t-BuOH
Malonsäuredi-t-butylester	K-t-BuO/t-BuOH; K-t-BuO/DMF
N,N-Dimethylbarbitursäure	NaOCH ₃ /MeOH; NaOCH ₃ /Sulfolan; KOCH ₃ /DMF
Meldrum-Säure	KOCH ₃ /DMSO
4-Nitrophenyllessigsäureäthylester	NaOCH ₃ /DMF
Acetessigsäureäthylester	NaOC ₂ H ₅ /C ₂ H ₅ OH; K-t-BuO/t-BuOH
Benzoylessigsäureäthylester	NaOCH ₃ /DMF
Dimedon	NaOCH ₃ /MeOH; NaOCH ₃ /DMF
Acetylaceton	K-t-BuO/t-BuOH; NaOCH ₃ /MeOH; NaOC ₂ H ₅ /DMF
Cyclohexandion (1,3)	NaOC ₂ H ₅ /MeOH; K-t-BuO/t-BuOH
Mesityloxid	KOC ₂ H ₅ /DMF; K-t-BuO/t-BuOH
Dibenzylketon	NaOCH ₃ /MeOH
Acetophenon	NaH/Benzol; NaH/HMPT
<u>ω</u> -Cyanoacetophenon	KOCH ₃ /DMF; NaOCH ₃ /DMF
4-Nitroacetophenon	NaOCH ₃ /Dimethylanilin
Acetonitril	NaH/CH ₃ CN
Bis(äthylsulfon)methan	NaOCH ₃ /MeOH; NaOCH ₃ /Sulfolan; NaOCH ₃ /Dimethylanilin
Dimethylsulfoxid ⁵¹⁾	NaH/DMSO; NaH/THF; NaH/Benzol; NaH/HMPT
Inden	NaH/Benzol; NaH/HMPT
10,11-Dihydro-5-H (dibenzo-a,d)- cycloheptatrien	NaH/HMPT
Fluoren	NaH/HMPT
Äthylmalonsäuredimethylester	NaOC ₂ H ₅ /DMF
Methylacetessigsäuremethylester	NaOC ₂ H ₅ /DMF
Phenylbutazon	K-t-BuO/t-BuOH
Piperidinocyclohexen	Essigsäure; (C ₂ H ₅) ₃ N/Benzol

2.2 Umsetzungen mit anderen Nucleophilen

Unter Beschränkung auf Tetramsäure"ester" wurde die Möglichkeit zu Substitutionsreaktionen mit einigen Anionen untersucht. Mit Kaliumrhodanid und Kaliumhydrogensulfit zeigte 10a keine Reaktion. Glatt dagegen verlief die Umsetzung mit Natriumhydrogensulfid unter Luftausschluß in Methanol. Die erhaltene 4-Thiotetramsäure 46 liegt ausschließlich in der Thiolform vor, wie sich einerseits aus dem NMR-Spektrum und andererseits in der Gleichartigkeit der UV-Absorptionen von 46 und den mit Diazoalkanen erhältlichen Äthern 47 und 48 erweist.

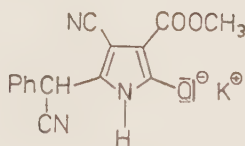


46 R = SH (345,220)

47 R = SCH₃ (345,234)

48 R = SC₂H₅ (347,232)

49 R = C≡N (405,288,240)



50

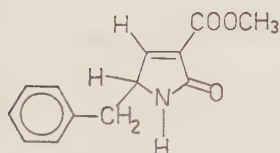
Ebenfalls unter Substitution reagiert Kaliumcyanid mit 10a in Methanol. Es wurde dabei zunächst ein wasserlösliches Reaktionsgemisch erhalten, aus dem erst beim Ansäuern in 30% Ausbeute das Nitril 49 ausfiel. Es ist noch ungeklärt, ob es sich bei der wasserlöslichen Vorstufe von 49 um ein Salz handelt, das durch Addition von Cyanid an die Benzylidengruppe der Tetramsäure entsprechend der Formulierung 50 entstand. Alkalische Verseifung zur Di-Säure ergab keine einheitlichen Produkte.

Die für weitere Umsetzungen interessante 4-Azido-Verbindung konnte bisher nicht erhalten werden. Zwar trat beim Lösen von 10a und Natriumazid in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid eine Reaktion ein, das isolierte Produkt zersetzte sich jedoch beim Ansäuern schnell zu 9a.

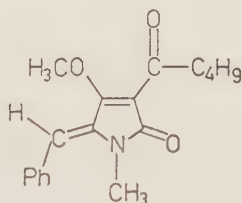
Es mißlang auch, das Azid durch Zusatz von Acetylendicarbonsäure nach einer von P.A.S. Smith et al.⁵⁶⁾ beschriebenen Methode als Triazensystem abzufangen.

Falls es bei den beschriebenen Umsetzungen auch zu einer Addition an die Benzylidengruppe kommt, so handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen. Irreversibel sollte dagegen eventuell eine Addition von Hydridionen sein.

Während 10a mit Natriumhydrid in aprotischen Lösungsmitteln nicht verändert wurde, erhielt man mit Natriumborhydrid in trockenem Tetrahydrofuran, wenn auch nur in geringen Mengen, das Pyrrolidon 51.



51 (222)



52 (344,220)

Im NMR-Spektrum von 51 (Abb.9) fällt die komplizierte Aufspaltung der Signale der CH₂-Protonen auf, die auf Grund ihrer Nachbarschaft zu einem asymmetrischen Kohlenstoffatom mit dem 5-ständigen Methinproton koppeln und ein ABX-System aus theoretisch 8 Linien bilden (zentriert bei δ 3,19); das Quartett des Methinprotons liegt teilweise unter dem Signal der Carbomethoxygruppe. Das 4-ständige Vinylproton mit einer chemischen Verschiebung von δ 5,47 erscheint bei höherem Feld als erwartet, zieht man Vergleiche mit ähnlichen Pyrrolinon-Strukturen, wie sie von V. Bocchi et al.⁵⁷⁾ hergestellt

wurden; im Gegensatz zu jenen Verbindungen ist bei 51 in 5-Stellung eine Benzylgruppe substituiert; die aufgetretene diamagnetische Verschiebung könnte somit qualitativ erklärbar sein durch die freie Drehbarkeit um die C-C-Bindung, wodurch das 4-ständige H-Atom eine gewisse Aufenthaltswahrscheinlichkeit im abschirmenden Bereich des Benzolringes hat ⁵⁸⁾.

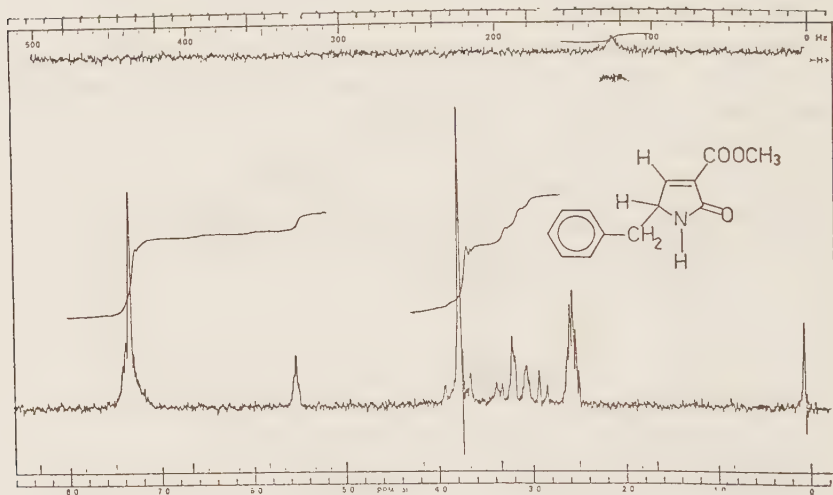
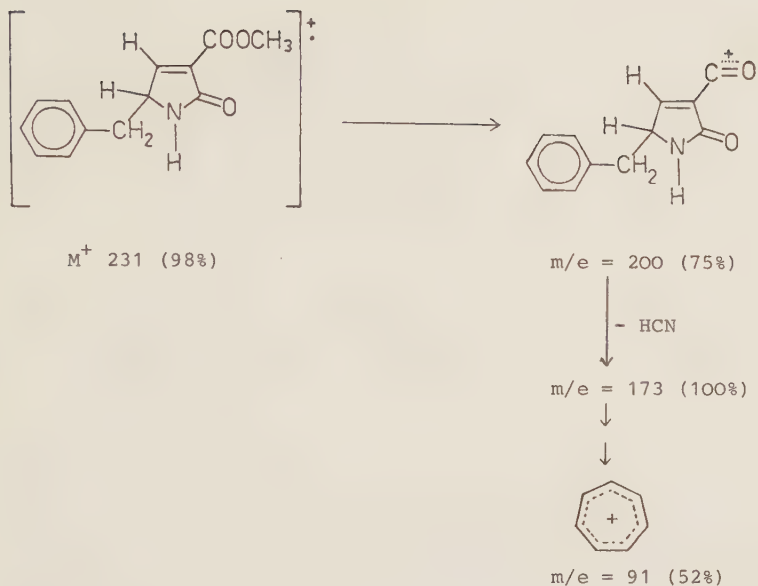
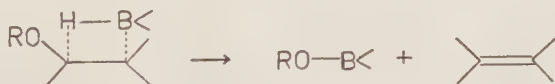


Abb. 9: NMR-Spektrum von 51 in DMSO-d₆

In Übereinstimmung mit der formulierten Struktur von 51 steht auch das Massenspektrum: neben dem Moleküllion findet man als erstes Schlüsselbruchstück $m/e = 200$ entsprechend folgendem Zerfallschema:



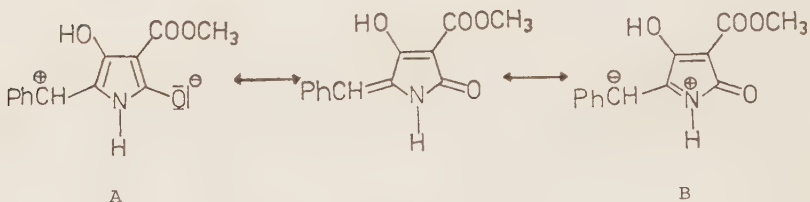
Unerwartet und interessant an der Hydrierung von 10a war die Substitution der 4-Methoxygruppe durch Wasserstoff. Bekannt ist eine entsprechende Reduktion von einfachen Enoläthern mit Dialkylboranen ⁵⁹⁾:



Das Ergebnis der Hydrid-Reaktion ließ erwarten, daß mit metallorganischen Verbindungen Alkylierungen eintreten. Die Umsetzung von 10a mit n-Butyllithium bei -80°C in Tetrahydrofuran führte zu einem Substanzgemisch, aus dem nach säulenchromatographischer Auftrennung nur das Keton 52 in geringen Mengen erhalten werden konnte.

3. Reaktionen von Benzylidentetramsäure-Derivaten mit Elektrophilen

Die Ergebnisse der vorangegangenen Versuche zeigten, daß Benzylidentetramsäuren eine wenn auch nur geringe Neigung aufweisen, mit nucleophilen Reaktionspartnern an der exocyclischen Doppelbindung zu reagieren und somit der Grenzstruktur A ein gewisses Gewicht zukommt. Zu dieser Auffassung kam auch H. Poschenrieder³⁰⁾, der eine cis-trans-Isomerisierung bei der Einwirkung starker Säuren oder von Fluorsulfonsäureestern auf Benzylidentetramsäuren beobachtete.



Die für α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ungewöhnliche Reaktionsträgheit gegenüber Nucleophilen könnte ihren Grund in einer Umpolung im Sinne der Grenzformel B haben, die den Enamid-Charakter des Systems hervorhebt.

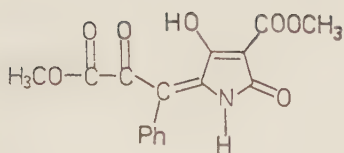
Es schien daher sinnvoll, in einigen Versuchen die nucleophilen Eigenschaften der exocyclischen Doppelbindung zu überprüfen.

Oxalylchlorid

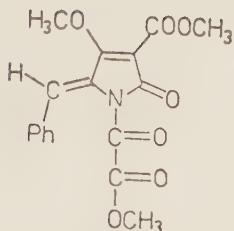
9a reagiert beim Erhitzen mit Oxalylchlorid; ohne Isolierung des Primärproduktes wird daraus mit Methanol die Methoxalyl-Tetramsäure 53 erhalten.

Daß C-Acylierung stattgefunden hat, ergibt sich aus dem NMR-Spektrum.

Diese Art der Substitution ist offenbar behindert, wenn man den Methyläther 10a mit Oxalylchlorid umsetzt. Als einziges einheitliches Produkt isoliert man nach dem Aufarbeiten mit Methanol die N-Methoxalyl-Verbindung 54.



53 (295,258,233)



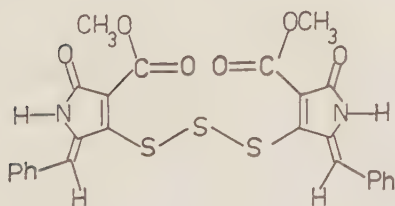
54 (323,267,221)

Schwefelchloride

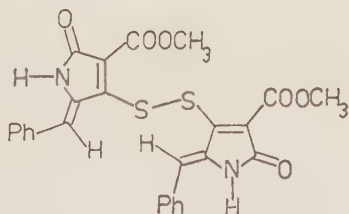
N.Kharash und Ch.M.Buess⁶⁰⁾ verwendeten Nitrosulfonylchlorid zur Charakterisierung von Alkenen. Beim Erhitzen des Sulfonylchlorids mit 10a bzw. 9a trat allerdings keine Reaktion ein.

Mit dem reaktiveren Dichlorsulfan⁶¹⁾ und 9a bzw. 10a entstanden ölige Produkte, die nicht weiter aufgetrennt werden konnten. Die Thiotetramsäure 46 reagierte mit Dichlorsulfan zum Trisulfid 55; analoge Reaktionen sind bekannt⁶²⁾. Die Struktur ergibt sich aus der Analyse in Verbindung mit dem NMR-Spektrum, das identisch ist mit dem des Disulfids 56.

56 erhält man bei der Oxidation von 46 mit Wasserstoffperoxid oder Jod.



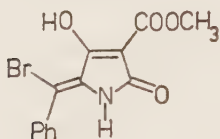
55 (408,270)



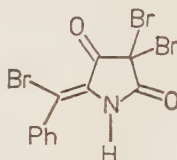
56 (353,223)

Bromierung

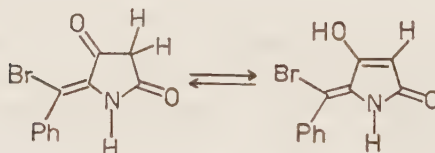
Versetzt man die Tetramsäure 9a in Eisessig mit Brom, so erhält man ein je nach Reaktionsbedingungen unterschiedlich zusammengesetztes Gemisch aus mehreren Substanzen; Hauptprodukt ist dabei 57⁺). Als weitere Produkte entstehen die decarboxylierte Tetramsäure 58 und deren Bromierungsprodukt 59.



57 (295, 230)



59 (276, 220)



58 (282, 220)

57 liegt, wie man dem UV- und NMR-Spektrum entnehmen kann, in der Enolform vor. Die Bromsubstitution bewirkt jedoch charakteristische Verschiebungen der Absorptionswerte im Vergleich zu 9a:

Im UV-Spektrum ist das Hauptmaximum relativ zur unbromierten Tetramsäure um 27 nm hypsochrom verschoben bei gleichzeitiger Zunahme des

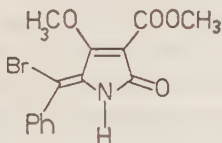
⁺) Die Schreibweise als E-Konfiguration bei 57 wie bei den weiteren, am Stickstoff nicht alkylierten Brombenzylidentetramsäuren wird in Abschnitt 4 begründet.

Extinktionskoeffizienten um 23%. Im NMR-Spektrum fallen die Signale der aromatischen Protonen zu einem Singulett zusammen. Dieser Effekt ist ebenso wie bei 58 und 59 und allen im folgenden erwähnten seitenkettenbromierten Produkten festzustellen.

58 liegt in DMSO-Lösung als Tautomeren-Gemisch vor, wie man dem NMR-Spektrum entnehmen kann. Die Intensitätsverteilung der Signale ergibt 57% Keto- und 43% Enolform.

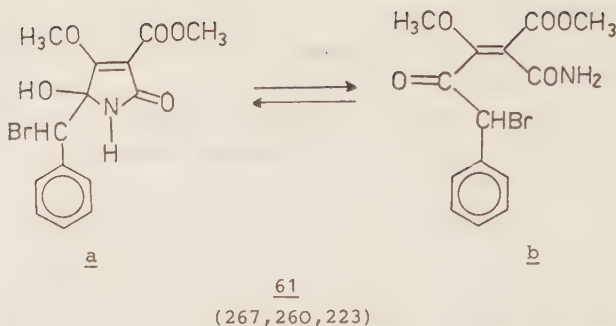
57 gibt mit Diazomethan den Äther 60. Wegen der schlechten Ausbeuten wurde versucht, 60 direkt durch Bromierung von 10a zu gewinnen. Bromiert man in Eisessig, so erhält man unter Ätherspaltung durch den entstandenen Bromwasserstoff Gemische ähnlicher Produktzusammensetzung wie bei der Bromierung von 9a.

Die Verseifung und nachfolgende Decarboxylierung sollte sich durch Abfangen des bei der Reaktion entstehenden Bromwasserstoffes unterdrücken lassen. Als geeignet erwies sich die von Zeiler et al.⁶³⁾ beschriebene Methode, Acetamid als HBr-Fänger und Essigester als Lösungsmittel zu verwenden. Bei Ausschluß von Wasser läßt sich auf diese Weise 60 in 80% Ausbeute erhalten.



60 (307, 212)

Zu Störungen der Bromierungsreaktion kommt es bei Anwesenheit von Wasser. Man isoliert dann als Hauptprodukt eine neue Substanz 61. Einen wesentlichen Hinweis auf diese Struktur gaben die Analysenwerte, die zeigen, daß formal ein Molekül HOBr mit der Ausgangsverbindung reagiert haben musste.



HOBr könnte aus intermediär auftretendem N-Bromacetamid durch Hydrolyse entstehen. Im präparativen Maßstab ist dieses Prinzip als Methode zur Herstellung von Bromhydrinen lange bekannt ^{64,65}. Die Herstellung von 61 durch Addition von HOBr an 10a gelang jedenfalls nicht⁺).

Zu beweisen war die Stellung der Substituenten. Das NMR-Spektrum von 61 in DMSO-Lösung (Abb.10) zeigt neben den beiden Signalen für die Methoxylgruppen und dem Signal für die aromatischen Protonen ein scharfes, D₂O-austauschbares Signal für ein Proton bei δ 7,0; ein weiteres, nicht austauschbares Signal mit der Intensität von einem Proton erscheint bei δ 5,27. Ein Benzylidenprotonensignal fehlt. Dies führt zur Struktur 61a. Eigenartig für 61 sind die bei größeren Wellenlängen auftretenden Nebenbanden im UV-Spektrum. Zur Erklärung kann man Ring-Ketten-Tautomerie annehmen, wie sie von 5-Oxypyrrolidonen ⁶⁶) und verschiedenen anderen γ -Ketosäure-

⁺) Eventuell ist aber auch N-Bromacetamid das bromierende Agens. Zwar charakterisierten Zeiler et al. ⁶³) den bei Bromierungen in Gegenwart von Acetamid unter Feuchtigkeitsausschluß entstandenen Niederschlag als Acetamidhydrobromid; in Wirklichkeit handelt es sich aber, wie ein NMR-Spektrum zeigte, um ein Gemisch des Hydrobromids mit Acetamid und N-Bromacetamid.

Derivaten ⁶⁷⁾ bekannt ist. Ein Analogon zur β -Pyrrolinon-Struktur findet sich in der "penicillic acid" 62 ⁶⁸⁾, die ebenfalls als tautomeres Gemisch aus offenkettiger und γ -Hydroxy-butenolid-Struktur vorliegt:



62 (220)

Die Tautomerie von 61 lässt sich bei Aufnahme des NMR-Spektrums in Trifluoressigsäure (Abb.11) nachweisen. Es stellt sich - unter Duplizierung der Signale - ein Gleichgewicht zwischen offenkettiger und ringgeschlossener Form im Verhältnis 2 : 3 ein. Die Signale für die beiden Methoxygruppen der offenkettigen Form erscheinen mit einer chemischen Verschiebung von δ 4,0 und 4,43 bei tieferem Feld als die des Ringes; das Signal für das Methinproton der offenkettigen Form dagegen sollte auf Grund der benachbarten Ketogruppe bei höherem Feld liegen als das entsprechende Protonensignal der Ringform; das passende Signal erscheint bei δ 5,3. Die NH_2 -Gruppe wird durch ein verbreitertes, austauschbares Signal bei δ 8,36 charakterisiert.

Im IR-Spektrum (Abb.12) fehlt die sonst typische NH-Valenzschwingungsbande der Lactamgruppe bei 3200 cm^{-1} , statt dessen treten zwei scharfe Absorptionsbanden bei 3310 und 3380 cm^{-1} auf. Diese kann man den für primäre Amide charakteristischen zwei NH-Valenzschwingungsabsorptionen zuordnen. Banden bei 1660 cm^{-1} für die Carbonylschwingung des primären Amides, bei 1700 cm^{-1} für das α -Brom- α,β -ungesättigte Keton sowie bei 1720 cm^{-1} für den α,β -ungesättigten Ester sind ebenfalls für die γ -Ketosäureamid-Struktur typisch. Schwache Absorptionsbanden im Bereich von 1600 bis 1640 cm^{-1} können der C=C-Valenzschwingung sowie der Amidbande II zugeordnet werden.

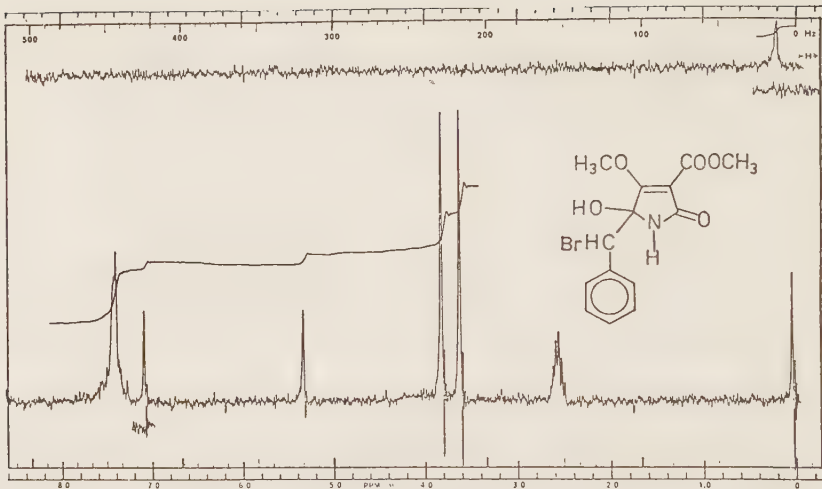


Abb.10: NMR-Spektrum von **61a** in DMSO- d_6

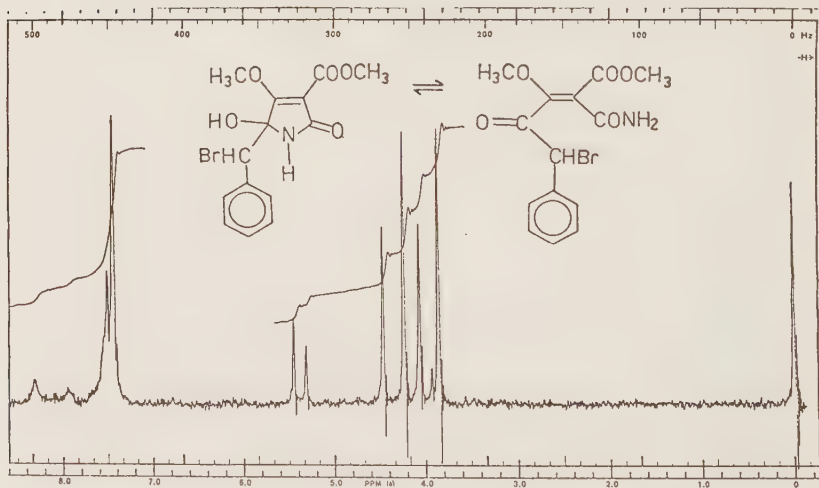


Abb.11: NMR-Spektrum von **61a** und **b** in CF_3COOH

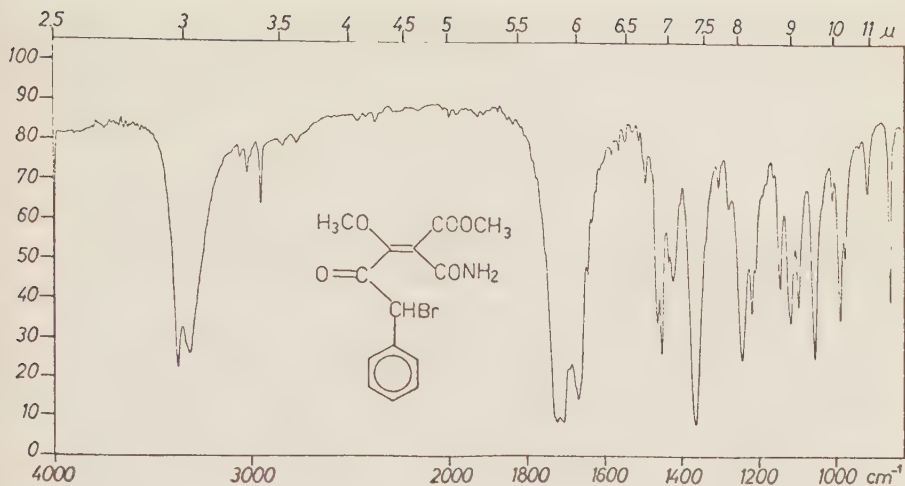
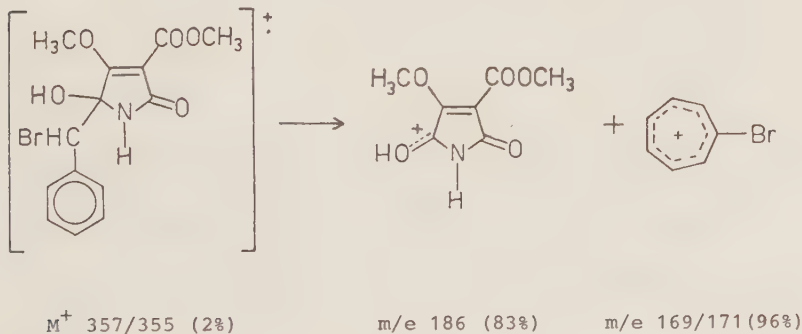


Abb.12: IR-Spektrum von 61b in KBr

Daraus ergibt sich, daß im festen Zustand die offenkettige Struktur 61b, in Lösung dagegen - abhängig von der Art des Lösungsmittels - entweder nur das cyclische Isomer 61a oder ein Gleichgewicht aus beiden Strukturen vorliegt.

Mit der formulierten Struktur läßt sich auch das Massenspektrum in Einklang bringen: das Molekölion zerfällt in zwei Schlüsselbruchstücke gemäß:

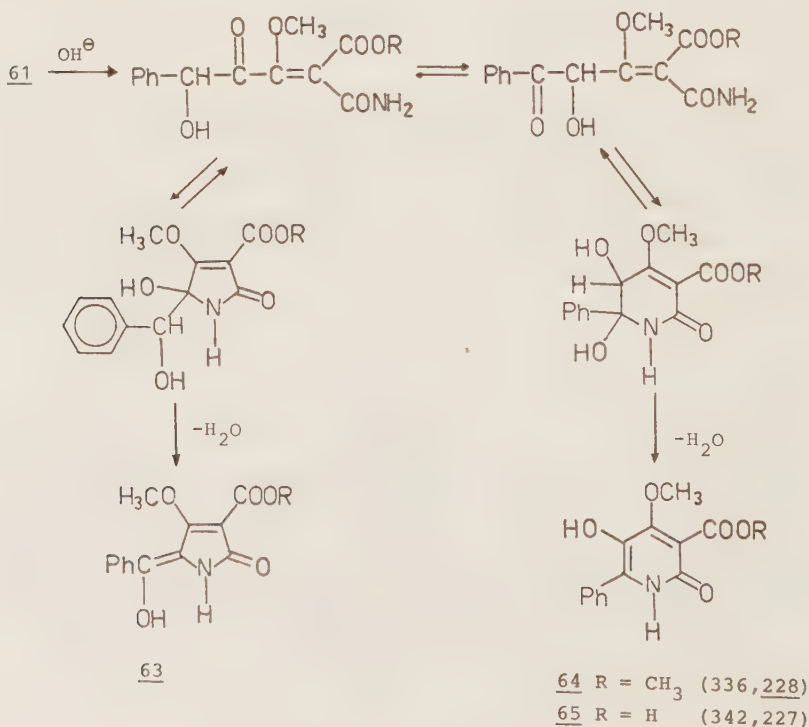


Ein chemischer Beweis für die Richtigkeit der Strukturangabe konnte durch Wasserabspaltung mit starken Säuren zum Brombenzylidentetramsäureäther 60 erbracht werden. Das Eliminierungsprodukt ist einheitlich und mit 60 identisch, wie sich u.a. auch im Mischschmelzpunkt ergab.

Interessant ist die Umsetzung von 61 mit Alkali. Säuert man die entstandene rote Lösung an, so erhält man ein Gemisch von zwei bromfreien Produkten.

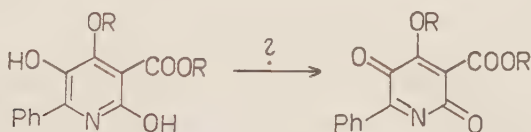
Analyse und Mol.-Masse ergeben für die tieferschmelzende Verbindung die Zusammensetzung 61 - HBr. Erhalten geblieben sind dem NMR-Spektrum nach die beiden Methoxylgruppen und zwei gegen D_2O austauschbare Protonen, deren Signale im Bereich der Phenylprotonen auftreten.

Der wahrscheinliche Reaktionsverlauf läßt sich in folgender Weise darstellen:



Nach nucleophilem Austausch des Broms gegen Hydroxyl entsteht bei Alkaliüberschuß ein Endiolat, auf das wahrscheinlich die beobachtete Rotfärbung zurückgeht. Beim Ansäuern entsteht eines der formulierten Acyloine mit der Möglichkeit zur Ring-Ketten-Tautomerie. Durch Wassereliminierung entsteht schließlich entweder das Tetramsäure-Derivat 63 oder das α -Pyridon 64.

Eine Unterscheidung auf Grund der Spektren zu treffen ist schwierig. Da jedoch die Substanz eine grüne Eisenchlorid-Reaktion zeigt und Oxydationsmittel wie Tollens-Reagenz oder Kaliumhexacyanoferrat reduziert, was ein für 5-Hydroxy-2-pyridone typisches Reaktionsverhalten ist ⁶⁹⁾, wird die Azahydrochinon-Struktur 64 als die wahrscheinlichere angesehen. Desweiteren läßt sich die Substanz in wasserfreien Lösungsmitteln nicht oxydieren. Auch dies stimmt gut mit dem Verhalten von 5-Hydroxy-2-pyridonen überein ⁷⁰⁾. Als Oxydationsprodukte nicht substituierter 5-Hydroxy-2-pyridone isolierten L.Lothe und B.Hempel ⁷⁰⁾ Tetrahydroxy-diaza-diphenochinon. Als Oxydationsprodukt von 64 ist das zugehörige Azachinon zu erwarten:



Die Isolierung eines solchen Produktes ist bisher nicht gelungen.

Über die Tautomerie von 64 ergibt sich aus den Spektren kein klares Bild. Im IR-Spektrum fehlt die für 2-Pyridone typische C=O-Valenzschwingungsabsorption bei etwa 1650 cm^{-1} . Eine bei 1610 cm^{-1} auftretende Absorption könnte zwar der konjugierten C=N-Absorptionsbande des Azahydrochinons zugeordnet werden; die bei dieser Struktur zu erwartende Chelatisierung mit der Estergruppe ist jedoch nicht festzustellen; die Estercarbonylbande tritt bei 1720 cm^{-1} auf.

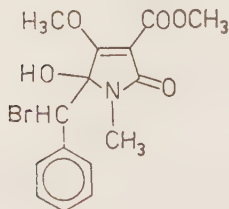
Im UV-Spektrum beobachtet man die bei Phenolen übliche Rotverschiebung auf Zusatz von Lauge.

5-Hydroxy-2-pyridone sind schwer zu synthetisieren; gebräuchliche Darstellungsmethoden sind die Elbsoxydation ⁷¹⁾ von 2-Pyridonen oder Diazotierung und nachfolgende Hydrolyse von 2-Amino-5-Hydroxypyridin ^{70,72)}. Eine der Ringschlußreaktion von 61 entsprechende Synthese von 5-Hydroxy-2-pyridonen ist bisher nicht beschrieben.

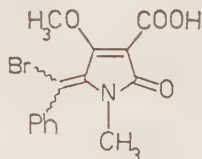
Bei dem Nebenprodukt der Umsetzung von 61 mit Alkali handelt es sich um die Carbonsäure 65. Die Struktur ergibt sich aus der Löslichkeit der Substanz in Natriumhydrogencarbonat und dem IR-Spektrum, das eine breite OH-Valenzschwingungsabsorption von 3700 bis 2700 cm^{-1} mit stark ausgeprägten Banden bei 3630 und 3380 cm^{-1} aufweist. Auf Zusatz von Eisenchlorid fällt ein braunes Salz aus.

Methylierung sowohl von 64 als auch 65 mit Diazomethan führt, wie ein NMR-Spektrum zeigt, zum gleichen Gemisch aus N- und O-Methylverbindungen, deren Auftrennung nicht gelang.

Interessant im Zusammenhang mit der Strukturermittlung von 64 war die Herstellung des N-Methylderivates von 64, das keine reduzierenden Eigenschaften haben dürfte. Dazu wurde 10e in Gegenwart von Acetamid und Wasser zum N-Methyl-bromhydrin 66 umgesetzt.



66 (227)



67 (296, 218)

E/Z-Isomerengemisch

Im Gegensatz zu 61 geben die Spektren keinen Hinweis auf eine Ring-Ketten-Tautomerie bei 66. Im UV-Spektrum fehlt eine längerwellige Absorption. Das IR-Spektrum zeigt eine ausgeprägte Absorptionsbande bei 1675 cm^{-1} , die der Lactam-C=O-Valenzschwingung zugeordnet werden kann.

Dem entspricht das Ausbleiben einer Färbung bei Lösen in Alkali; man erhält eine farblose Lösung, aus der nach Ansäuern kein einheitliches Produkt zu isolieren war.

Analog zu 61 verläuft die sauer katalysierte Dehydratisierung von 66. Unter gleichzeitiger Verseifung der Estergruppe entsteht die Brombenzyliden-Verbindung 67. Daß die Verseifung am Carbonsäure-ester stattgefunden hat, zeigt die fehlende Eisenchlorid-Reaktion und die Löslichkeit in Natriumhydrogencarbonatlösung. Auffallend ist die Aufspaltung der Signale für die N-Methyl- und Phenylprotonen im NMR-Spektrum (Abb.13).

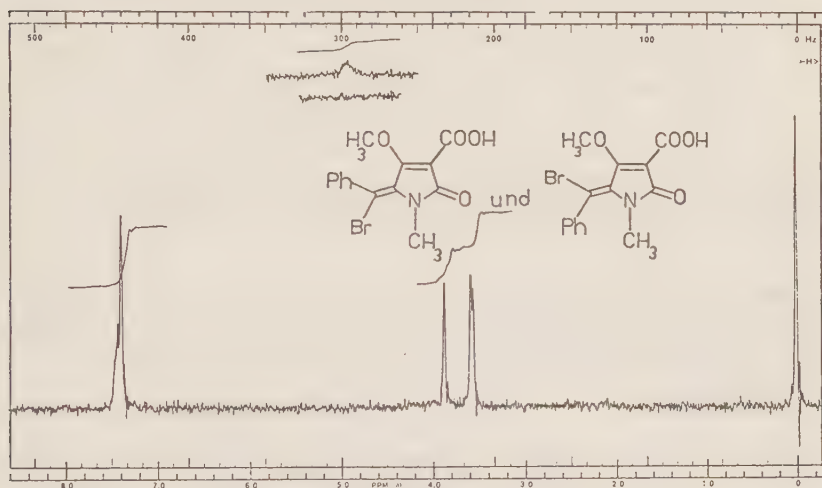


Abb. 13: NMR-Spektrum von 67 in CDCl_3

Dies läßt darauf schließen, daß ein cis-trans-Isomeren-Gemisch vorliegt.

H. Poschenrieder ³⁰⁾ hat stereoisomere N-Methylbenzylidentetramsäure-Derivate beschrieben. Im NMR-Spektrum zeigen die cis-trans-Isomeren Unterschiede bei den Signalen der N-Methylgruppe und der

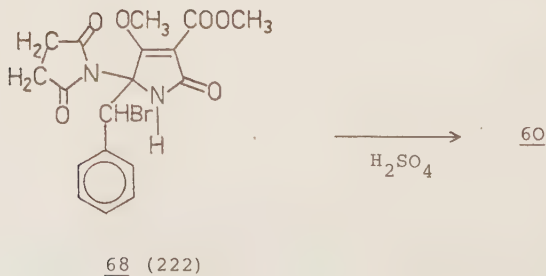
Phenylprotonen um etwa 0,2 - 0,5 ppm. Im Vergleich dazu ist die Aufspaltung der Signale bei 67 sehr klein (0,03 ppm). Das hat seine Ursache im geringeren Unterschied der Feldstörung durch das Paar Brom - Phenylring als durch das Paar Wasserstoff-Phenylring.

Die im vorangegangenen beschriebenen Umsetzungen der Brombenzylidentetramsäure bzw. des Methoxyläthers machten deutlich, daß ein elektrophiler Angriff an die Benzylidengruppe prinzipiell möglich ist und somit die Enamid-Grenzstruktur B einen wesentlichen Aspekt des Reaktionsverhaltens beschreibt.

4. Reaktionen von γ -Benzylidentetramsäure-Derivaten mit nichtionischen Reaktionspartnern

N-Bromsuccinimid,

unter radikalischen Reaktionsbedingungen mit 10a umgesetzt, addiert sich, wie die Elementaranalyse anzeigt, unter Bildung des 1 : 1 Addukts 68.



Die Strukturzuordnung für 68 ergibt sich aus den spektralen Daten: das IR-Spektrum von 68 zeigt eine Absorption für die NH-Valenzschwingung bei 3210 cm^{-1} sowie C=O-Valenzschwingungsabsorptionen bei 1740 , 1720 und 1690 cm^{-1} . Eine N-Substitution war somit auszuschließen.

Daß das konjugierte System der Ausgangsverbindung aufgehoben sein musste, folgt aus der Blauverschiebung des Absorptionsmaximums im UV-Spektrum.

Die Stellung der Substituenten zueinander ergibt sich aus dem NMR-Spektrum (Abb.14). Das Methinproton erscheint als Signal bei $\delta 6,57$. Diese starke paramagnetische Verschiebung ist bedingt durch zwei Effekte:

- 1.) Entschirmung durch am gleichen C-Atom befindliches Brom
- 2.) die freie Drehbarkeit um die C-N-Achse ist weder durch elektromische noch- wie man am Dreidingmodell zeigen kann - sterische Effekte behindert. Durch die Rotation um die C-N-Achse befindet sich somit das H-Atom zu jedem Zeitpunkt im entschirmenden Bereich jeweils einer der beiden Carbonylgruppen des Succinimidringes.

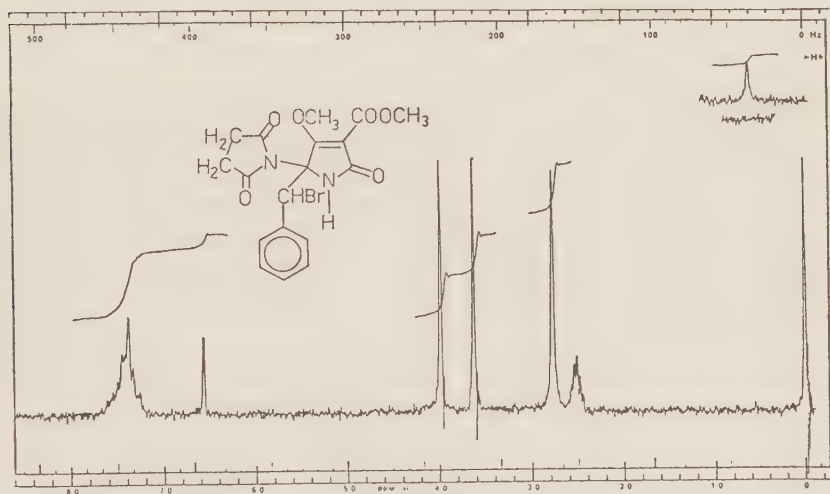
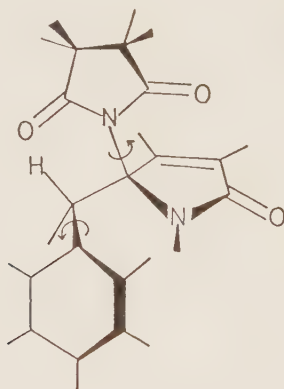


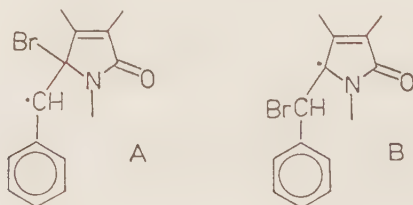
Abb. 14: NMR-Spektrum von 68 in $\text{DMSO}-d_6$

Die Summation beider Effekte bedingt die chemische Verschiebung des Methinprotons und dient zugleich als Strukturbeweis. An Hand des Dreiding-Modells läßt sich zudem demonstrieren, daß von den möglichen Konformationen diejenige bevorzugt vorliegt, bei der die 3 Ringe voneinander wegzeigen. In dieser Konformation aber tritt das Methinproton vollständig in den Wirkungsbereich der Carbonylgruppe:



Ein chemischer Strukturbeweis konnte durch Abspaltung von Succinimid mit starken Säuren zur Brombenzylidentetramsäure 60 erbracht werden.

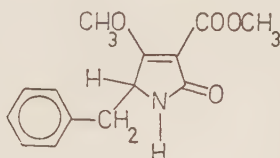
Die nachgewiesene Stellung der Substituenten entspricht der Vorstellung von radikalischer Addition: da tertiäre Alkylradikale eine wesentlich höhere Bildungsgeschwindigkeit haben als sekundäre⁷³⁾, sollte das tertiäre Radikal B bevorzugt sein.



Katalytische Hydrierung

Die Tetramsäure 9a nahm bei der Hydrierung mit Pd/Aktivkohle in Essigsäure bei Raumtemperatur äusserst langsam Wasserstoff auf. Dies entspricht den Beobachtungen von H. Burghard ²⁾ an den Tetramsäuren 15 und 96.

Unter gleichen Reaktionsbedingungen dagegen kann der Tetramsäure-"ester" 10a sowohl in polaren wie unpolaren Lösungsmitteln zur Benzylverbindung 69 hydriert werden, wenn man die Wasserstoffaddition nach Verbrauch der berechneten Menge abbricht; die Ausbeute beträgt allerdings nur 20%.



69 (217)

Abb. 15 zeigt das NMR-Spektrum von 69. Die beiden Benzylprotonen sind einem asymmetrischen Kohlenstoff benachbart und deshalb nicht äquivalent. Sie bilden mit dem Methinproton ein ABX-System mit 8 Linien für die beiden Benzylprotonen (A und B) und 4 Linien für das Methinproton (X). Das Quartett des Methinprotons liegt teilweise unter dem Signal der 4-ständigen Methoxygruppe, so daß die chemische Verschiebung für X nur abgeschätzt werden kann. Das NH-Proton erfährt eine starke diamagnetische Verschiebung und tritt bei $\delta 6,3$ auf.

Das UV-Maximum von 69 ist erwartungsgemäß gegenüber dem Doppelbindungssystem von 10a stark nach kürzeren Wellenlängen verschoben.

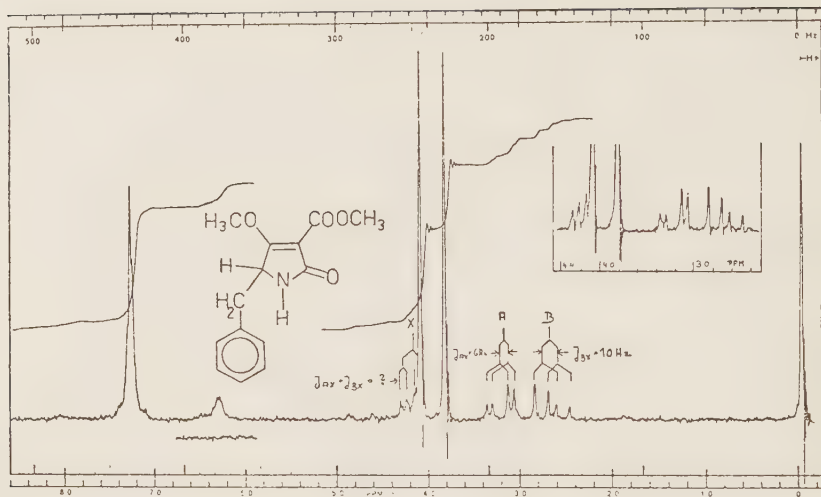
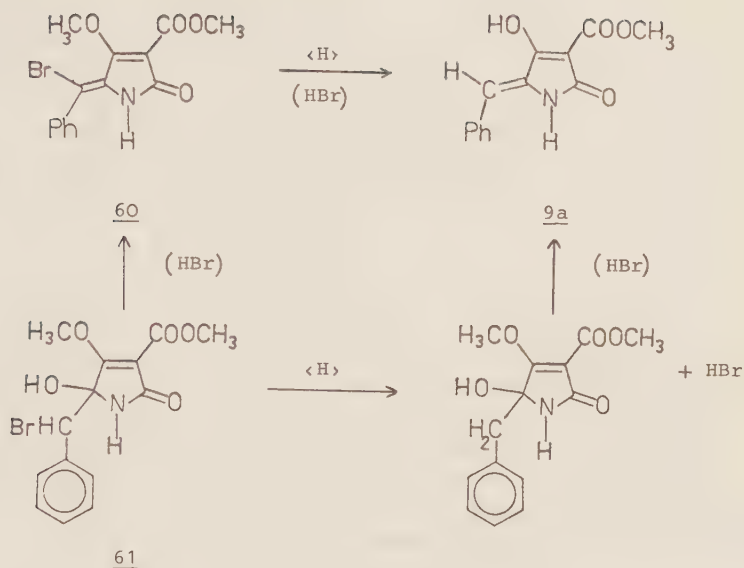


Abb. 15: NMR-Spektrum von 69 in CDCl_3

Hydrierung des Brombenzylidentetramsäureesters 60 führt sowohl in Essigsäure als auch in Dimethoxyäthan unter reduktiver Abspaltung des Broms und Verseifung der 4-Methoxygruppe durch Bromwasserstoff zur Tetramsäure 9a, die, wie erwähnt, nicht weiter mit Wasserstoff reagiert.

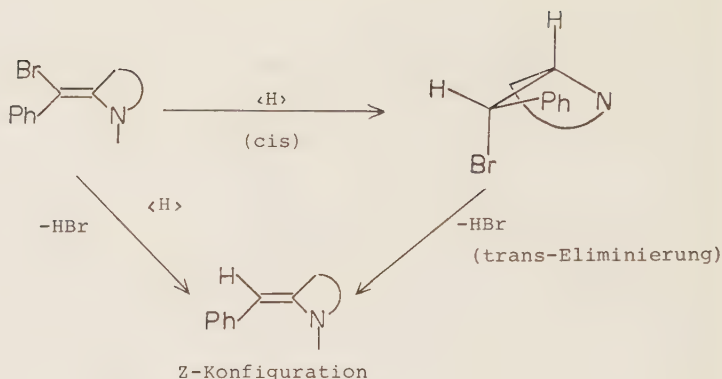
Hydriert man das Bromhydrin 61 unter gleichen Bedingungen, so erhält man ebenfalls 9a. Daß auch hier die Methoxygruppe so leicht gespalten wird, deutet auf 60 als Zwischenprodukt hin.

Wasserabspaltung aus sekundären Alkoholen unter den Reaktionsbedingungen einer katalytischen Hydrierung ist bekannt ⁷⁴⁾. Analoges Verhalten zeigt z.B. auch 3-Acetyl-oxindol, das bei Einwirkung von Pd/C unter Wasserabspaltung in 3-Äthyliden-oxindol übergeht ⁷⁵⁾.



Von Interesse ist die Feststellung, daß die durch Hydrierung erhaltene Benzylidentetramsäure, wie man den NMR-Spektren entnehmen kann, nicht ein cis-trans-Isomeren-Gemisch, sondern sterisch einheitlich und mit 9a (Z-Form) identisch ist.

Man wird daraus schließen können, daß der Brombenzylidentetramsäureester 60 die in der Formel benützte E-Konfiguration besitzt. Zu dieser Folgerung kommt man unabhängig davon, welchen Reaktionsverlauf man bei der Hydrierung von 60 annimmt: entweder Sättigung der Doppelbindung, gefolgt von Bromwasserstoff-(trans)-Eliminierung, oder "direkte" Abspaltung des Broms:



Demzufolge dürften auch die Bromverbindungen 57, 58 und 59 E-Konfiguration besitzen. Daß die Verhältnisse bei der N-methylierten Bromverbindung 67 anders liegen, ist schon erwähnt worden. Offensichtlich ist die E-Konfiguration dann nicht mehr die sterisch günstigste Anordnung der Substituenten, wenn am Stickstoff eine ebenfalls raumfüllende Gruppe eingeführt wird.

5. Synthesen mit γ -Brombenzylidentetramsäure-Derivaten

5.1 Reaktionen mit Nucleophilen

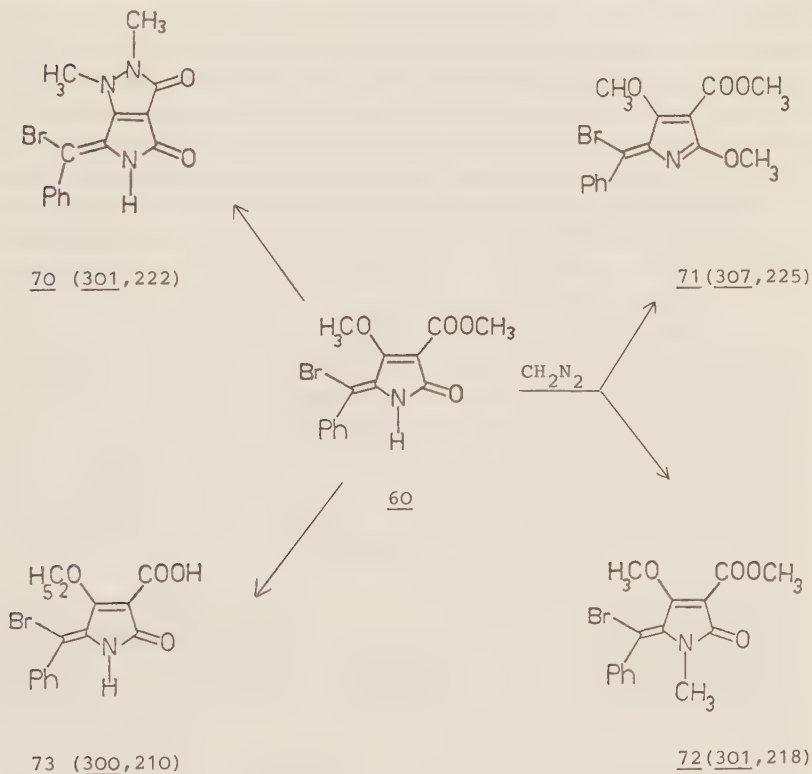
In 60 liegt eine Verbindung vor, die als Ester, vinyloger Ester und als vinyloges Säurebromid reagieren kann.

Es schien daher interessant, die Umsetzungen mit Nucleophilen, besonders auch bifunktionellen, zu untersuchen.

Anfängliche Versuche mit Aminen lieferten kein definiertes Reaktionsprodukt. Dies könnte so gedeutet werden, daß die Reaktivitäten der einzelnen Zentren sich nicht genügend unterscheiden. So kommt es zur Bildung mehrerer Produkte, deren Trennung nicht gelang.

Eindeutig verlief dagegen die Umsetzung von 60 mit sym. Dimethylhydrazin. Es wurde 70 isoliert.

Die Struktur von 70 ergibt sich aus den Analysenwerten sowie aus dem NMR-Spektrum. Die Signale für die beiden Methoxygruppen der Ausgangsverbindung fehlen, statt dessen erscheinen zwei neue Signale bei δ 2,40 und 3,18 für die beiden N-Methylgruppen; der Aromat wird durch ein für die Bromsubstitution typisches Singulett bei δ 7,58 charakterisiert, das NH-Protonensignal liegt bei δ 9,58.



Für den Primärangriff des Dimethylhydrazins gibt es zwei mögliche elektrophile Zentren: einmal den Ester in 3-Stellung, zum anderen die vinyloge Estergruppe. Zur Klärung des Reaktionsverlaufes durchgeführte Versuche, durch Variation der Reaktionsbedingungen ein offenkettiges Hydrazino-derivat abzufangen, scheiterten.

Von den Benzylidentetramsäure"estern" ist bekannt ²⁹⁾, daß stets nur die vinyloge Estergruppe mit Aminen reagiert. Bei der Umsetzung von 10a mit Hydrazin blieb, wie K.K. Harigel ²⁹⁾ fand, die Reaktion auf der Stufe des "Tetramsäurehydrazids" stehen. Eine Cyclisierung konnte dabei nicht erreicht werden.

Daß im Brombenzylidentetramsäure"ester" 60 ein verändertes System vorliegt, zeigt sich auch bei anderen Reaktionen:

a) Während der bromfreie Ester (10a) durch Diazomethan nicht verändert wird, tritt bei 60 Methylierung zu einem Isomerengemisch (71 und 72) ein. Die Isomeren unterscheiden sich charakteristisch in ihren NMR-Spektren. Während die 2-ständige Methoxygruppe des Lactimäthers eine chemische Verschiebung von 3,6 ppm aufweist, erscheint das Signal für die N-Methylgruppe um 0,3 ppm zu höherem Feld verschoben. Dem entsprechen die IR-Spektren. Als Lactimäther zeigt 71 keine Lactam-C=O-Bande; eine Bande bei 1630 cm^{-1} charakterisiert die Valenzschwingungsabsorption der C=N-Gruppe. Im IR-Spektrum von 72 überlagern sich Ester- und Lactam-C=O-Valenzschwingung und erscheinen als eine Bande bei $1700\text{ cm}^{-1+)$.

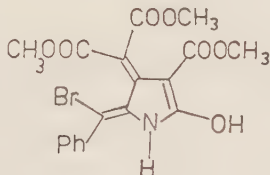
b) 10a kann nur mit 0,5 N methanolischer NaOH unter Zusatz von Wasser, nicht dagegen mit 1 N äthanolischer KOH ²⁹⁾ zur Carbonsäure 19 verseift werden. 60 dagegen wird in 1 N äthanolischer KOH unter Umesterung in 4-Stellung in die Carbonsäure 73 übergeführt.

Andere Verhältnisse waren auch zu erwarten bei Reaktionen mit CH-aciden Verbindungen. Zwar sollte auch hier die vinyloge Estergruppe gegenüber der Estergruppe als Reaktionszentrum bevorzugt sein (s.S.8), ein mesomeriestabilisiertes Anion kann jedoch auch beim Angriff am vinylogen Säurebromid entstehen.

⁺⁾ Diese Daten stimmen gut mit denen der entsprechenden bromfreien Tetramsäureester und Lactimäther überein ³⁰⁾.

Setzt man 60 mit äquivalenten Mengen Natriummalonester in Methanol bei 20°C um, so läßt sich in mäßigen Ausbeuten eine bromhaltige Verbindung isolieren. Die Analysenwerte ergeben, daß formal eine gleichartige Reaktion wie mit dem nichtbromierten Benzylidentetramsäure"ester" 10a stattgefunden hat. Ein Vergleich der spektralen Eigenschaften aber zeigte wesentliche Unterschiede.

Im IR-Spektrum dieser Verbindung (Abb.16) tritt eine starke Absorptionsbande bei 3400 cm⁻¹ auf, was auf eine Überlagerung von OH- und NH-Valenzschwingungen schließen läßt; eine für die Lactamgruppe typische C=O-Valenzschwingungsabsorption fehlt. Im NMR-Spektrum ist zusätzlich zum Signal des NH-Protons ein weiteres, austauschbares Signal mit der Intensität von einem Proton unter den Signalen der aromatischen Protonen zu finden; ein Methinprotonensignal wie in 18 oder 20 fehlt. Diese spektralen Eigenschaften zeigen große Ähnlichkeit mit dem früher erwähnten Malondinitrilprodukt 28. Dem Malonesterprodukt dürfte somit die α -Hydroxypyrrolinform 74 zukommen.



74 (337,227)

Im UV-Spektrum von 74 treten jedoch nur zwei Absorptionsmaxima auf. Das längerwellige Maximum wird um 25 nm hypsochrom verschoben im Vergleich zum bromfreien Malonesterprodukt 18; dies entspricht dem auch in anderen Fällen (z.B. 9a/55 und 10a/60) beobachteten Effekt der Bromsubstitution. In methanolischer Lösung dürfte 74 somit überwiegend in der Δ^3 -Pyrrolin-Form vorliegen. Entsprechend zeigt 74 keine positive Eisenchlorid-Reaktion in methanolischer Lösung.

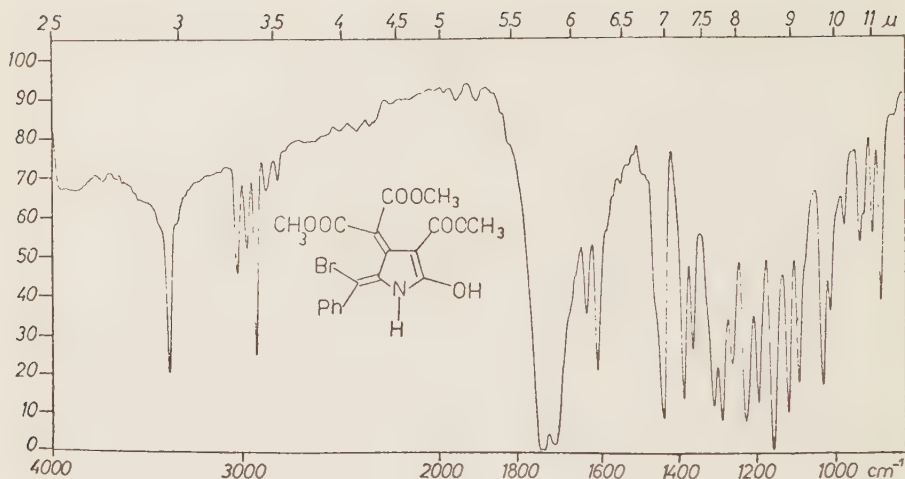
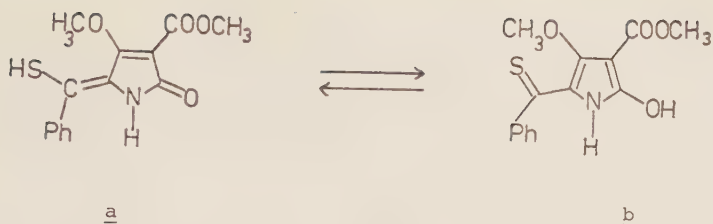


Abb. 16: IR-Spektrum von 74 in KBr

Diese Umsetzungen zeigen die relative Inaktivität der vinylogenen Säurebromid-Gruppierung. Es scheiterten auch weitere Versuche, das Halogen in 60 mit Methylat zur Reaktion zu bringen. Weder Erhitzen mit Natriummethylat in trockenem Dimethylsulfoxid noch die Anwendung einer von D. Ledlie et al.⁷⁶⁾ beschriebenen Methode mit Silbernitrat in Methanol führten zum Austausch des Broms gegen Methoxyl. Ebenso wurde bei Umsetzungsversuchen mit Thiocyanat und Cyanid unter den angewandten Bedingungen 60 unverändert zurückgewonnen. Einen anderen Reaktionsverlauf nahm jedoch die Umsetzung mit äquivalenten Mengen Natriumhydrogensulfid in Äthanol bei Raumtemperatur. Es ließ sich, wenngleich in schlechten Ausbeuten, das bromfreie Produkt 75 isolieren.

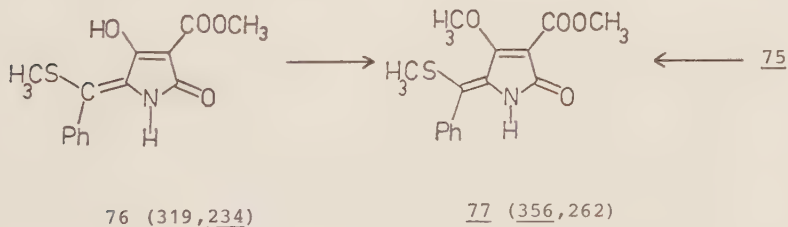


75
(415, 373, 220)

Da das UV-Spektrum von 75 drei Absorptionsmaxima aufweist, kann man annehmen, daß in methanolischer Lösung ein Tautomeren-Gemisch aus vinyloger Thion- und Thiolcarbonsäure vorliegt, wobei die kürzerwellige Absorption bei 373 nm dem gekreuzt konjugierten System der Thionform zukommen könnte.

Auch im Kristallinat scheint ein Tautomeren-Gemisch vorzuliegen: Im IR-Spektrum tritt sowohl eine Absorptionsbande für die SH-Valenzschwingung bei 2580 cm^{-1} als auch eine starke Bande bei 1210 cm^{-1} auf, welche eine C=S-Valenzschwingung charakterisieren könnte.

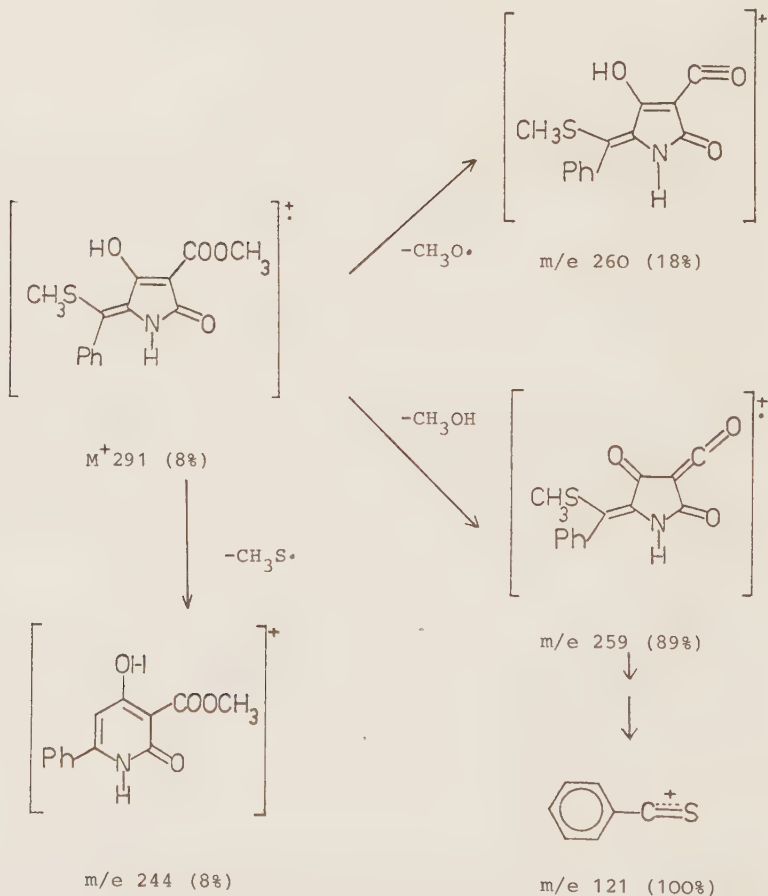
Nimmt man die Umsetzung von 60 mit Natriumhydrogensulfid in Methanol vor und erhitzt kurze Zeit unter Rückfluß, so wird unerwarteterweise ein Isomeres von 75 erhalten.



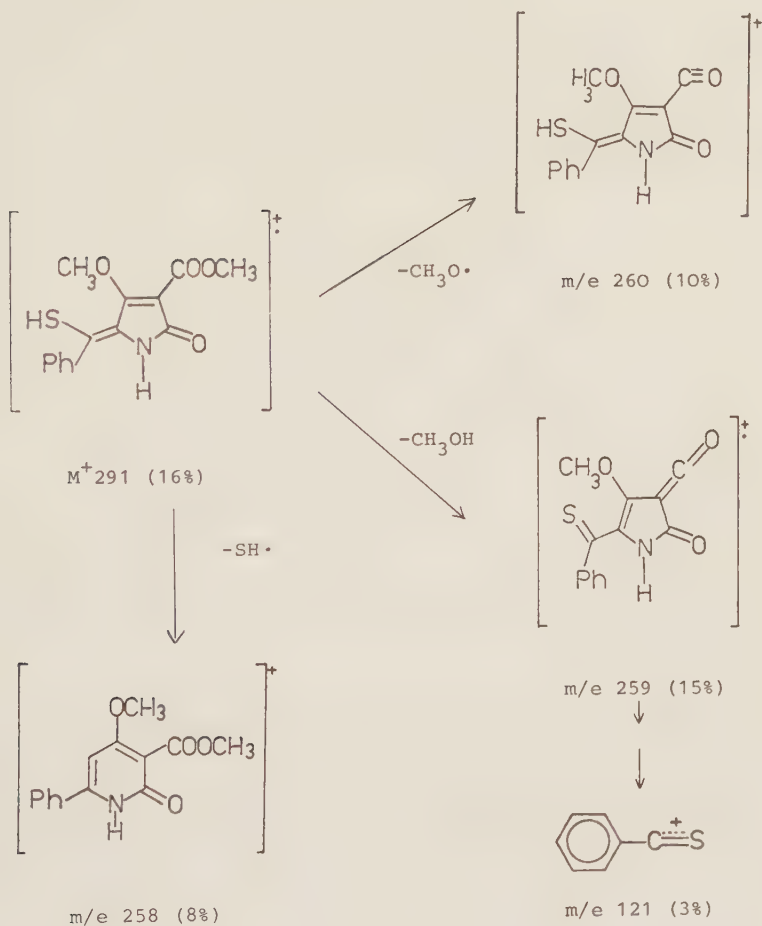
Daß 76 vorliegt, ergibt sich aus der ausbleibenden Entfärbung von Jodlösung, einer braunen Eisenchlorid-Reaktion und dem NMR-Spektrum. Ein Singulett bei $\delta 1,92$ charakterisiert die Methylmercaptogruppe, das Signal der Carbomethoxygruppe erscheint bei $\delta 3,7$, das des NH-Protons

bei $\delta 9,45$. Das Signal der aromatischen Protonen tritt wie bei 75 als Singulett bei $\delta 7,42$ auf.

In Übereinstimmung mit der Formulierung weist das UV-Spektrum die für die Benzylidentetramsäuren charakteristischen zwei Absorptionsmaxima auf. Im Massenspektrum von 76 erkennt man die Abspaltung von SCH_3 :



Im Massenspektrum der Thiolverbindung 75 dagegen spaltet sich SH ab:



Bei der Reaktion mit Diazomethan bilden beide Verbindungen das gleiche Produkt 77. Die Struktur ergibt sich neben der Analyse und der Mol.-Masse einmal aus dem NMR-Spektrum (Abb.17), das sowohl zwei Signale für die beiden Methoxygruppen (δ 3,72 und 3,48) als auch ein Signal für die Methylmerkaptogruppe bei δ 1,9 aufweist, zum anderen aus dem IR-Spektrum mit einer Lactam-C=O-Bande bei 1670 cm^{-1} .

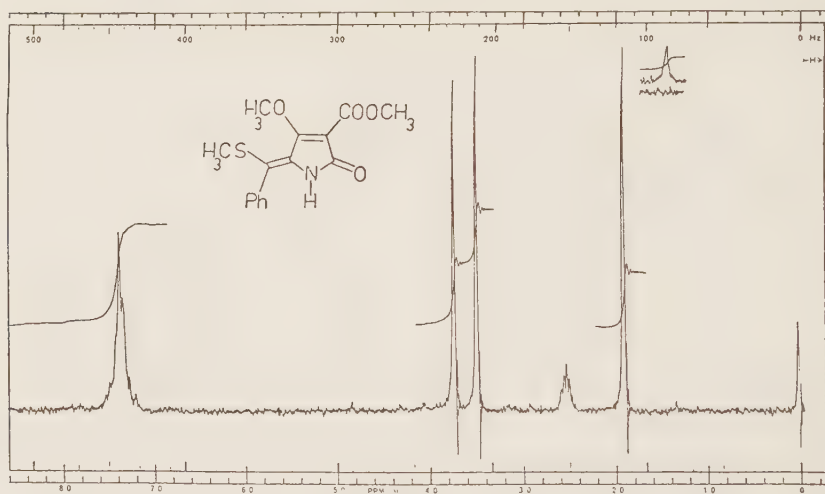


Abb. 17: NMR-Spektrum von 77 in DMSO- d_6

Diese Ergebnisse ermutigten dazu, durch verlängerte Einwirkung von Natriumhydrogensulfid in Äthanol auf 60 eine weitergehende Schwefelung zu erreichen. Dies gelang schließlich bei mehrtägiger Reaktionszeit und Raumtemperatur. Man erhielt ein rotes Salz, das nicht ganz rein zu erhaltende Dimerkaptid 78, dessen wässrig-methanolische Lösung mit Luftsauerstoff das Disulfid 79 lieferte.

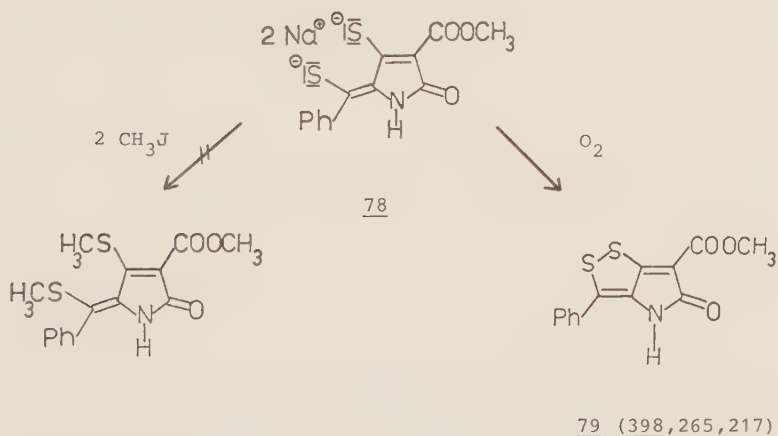
Die Struktur von 79 ergibt sich eindeutig aus der Analyse und dem NMR-Spektrum.

Signale für die 4-ständige Methoxygruppe sowie für das Benzyliden-

proton fehlen, die Verbindung wird nur durch ein Signal für die Carbomethoxygruppe bei $\delta 3,8$, einem Multiplett für die Phenylprotonen bei zentriert $\delta 7,66$ und einem gegen D_2O austauschbaren Signal bei $\delta 11,16$ für das NH-Proton charakterisiert.

Das Vorliegen eines isomeren, höhergliedrigen cyclischen Sulfids kann auf Grund des Massenspektrums ausgeschlossen werden.

Die Oxydation von Bis-mercaptoverbindungen mit Luft in alkalischer Lösung zu ringgeschlossenen Disulfiden ist eine bekannte Methode zur Herstellung von Dithiolen und 1,2-Dithiinen ^{77,78)}.



Der Versuch, das Salz 78 mit Methyljodid in den Dithioäther überzuführen, scheiterte.

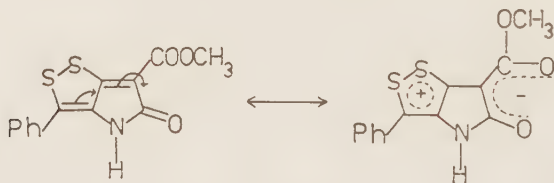
Im Hinblick auf die strukturelle Ähnlichkeit von 79 mit Thiolutin (6) sollten seine Eigenschaften näher untersucht werden.

5.2 Reaktionen zur Kenntnis der 1,2-Dithiolo-pyrrole

Allgemeines

1,2-Dithiole sind nicht besonders stabil. Ihre Isolierung gelingt im allgemeinen nur, wenn der Ring durch Arylsubstituenten stabilisiert wird ⁷⁹⁾.

Eine noch geringere Stabilität weisen 3-Methylen-1,2-Dithiole auf, die iso- π -elektronisch mit Heptafulven sind. Sie werden nur dann zu stabilen Verbindungen, wenn sie exocyclische Substituenten mit Akzeptoreigenschaften besitzen ⁸⁰⁾. In 79 dienen die Ester- und Amidgruppierung der Stabilisierung. Somit ist die Beteiligung zwitterionischer Strukturen am Grundzustand zu erwarten:

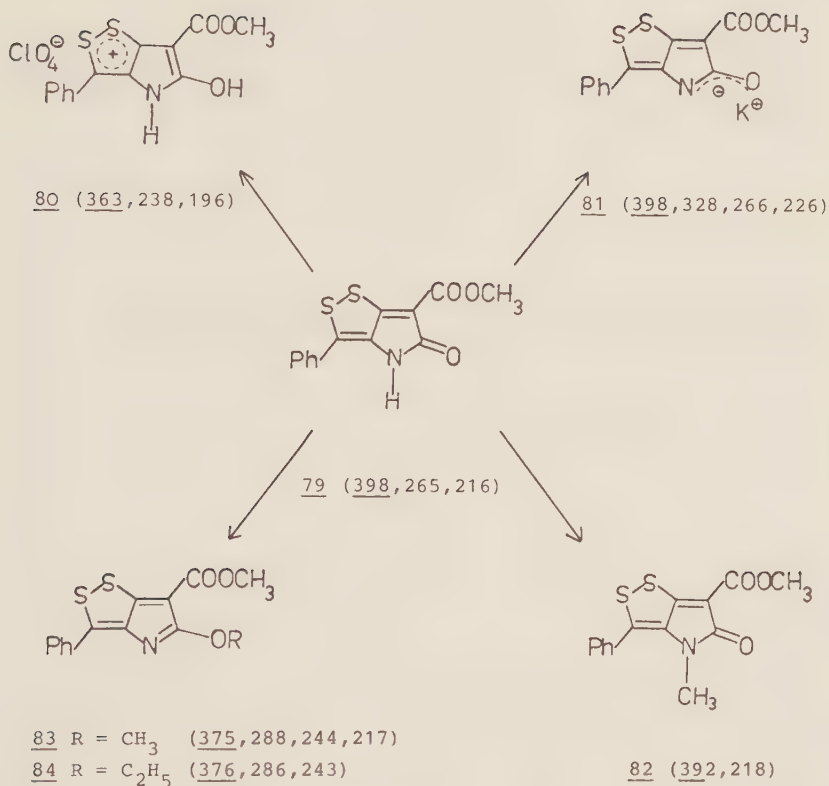


79

Den "aromatischen Charakter" des Schwefelringes kann man durch die neue hervortretende Basizität des Systems nachweisen.

Mit Perchlorsäure läßt sich ein in Wasser schwerlösliches Salz 80 herstellen. Andererseits ist aber die NH-Acidität der Pyrrolinon-Struktur soweit erhöht, daß das leicht herstellbare Kalium-Salz 81 in Wasser kaum hydrolysiert; die wässrige Suspension zeigt einen pH von 8.

Das Salz 81 reagiert mit Methyljodid unter ausschließlicher N-Alkylierung zu 82. Dagegen erhält man bei der Umsetzung von 79 mit Diazomethan oder Meerwein-Salz ebenfalls ausschließlich die Lactimäther 83 bzw. 84.



Die UV-Spektren dieser Verbindungen zeigen ebenfalls die mit Aromaten vergleichbare Ladungsverteilung des Systems im Grundzustand. In Tab.3 sind die UV-Maxima der 1,2-Dithiole bei verschiedenen pH-Werten zusammengestellt. Abb.18 zeigt die entsprechenden Absorptionskurven von 79, 80, 82 und 83. Es läßt sich folgende Tendenz erkennen: Sowohl Protonierung am Lactamsauerstoff als auch Fixierung als Lactimäther führen zu einer kürzerwelligen Absorption, während die Absorptionsmaxima derjenigen Verbindungen, bei denen die Lactamgruppe die negative Ladung ungehindert übernehmen kann, längerwellig liegen.

Dementsprechend bringt Zusatz von Natronlauge zur methanolischen Lösung von 79 einen bathochromen Shift mit sich. Durch Abspaltung des Protons liegt ein Anion vor, in dem die Möglichkeit zur Ausbildung aromatischer Grenzstrukturen nicht mehr gegeben ist und somit der Grundzustand weniger stabilisiert wird als der erste Anregungszustand.

Tabelle 3: UV-Absorptionsmaxima der Verbindungen 79 - 83

Verbindung	Hauptmaximum (nm)	+ HCl	+NaOH	Lösungsmittel
<u>79</u>	398	396	413	Methanol
<u>79</u>	374	-	-	Trifluoressigsäure
<u>80</u>	363	-	-	Perchlorsäure 70%
<u>81</u>	398	-	-	Methanol
<u>82</u>	392	391	392	Methanol
<u>83</u>	375	373	376	Methanol

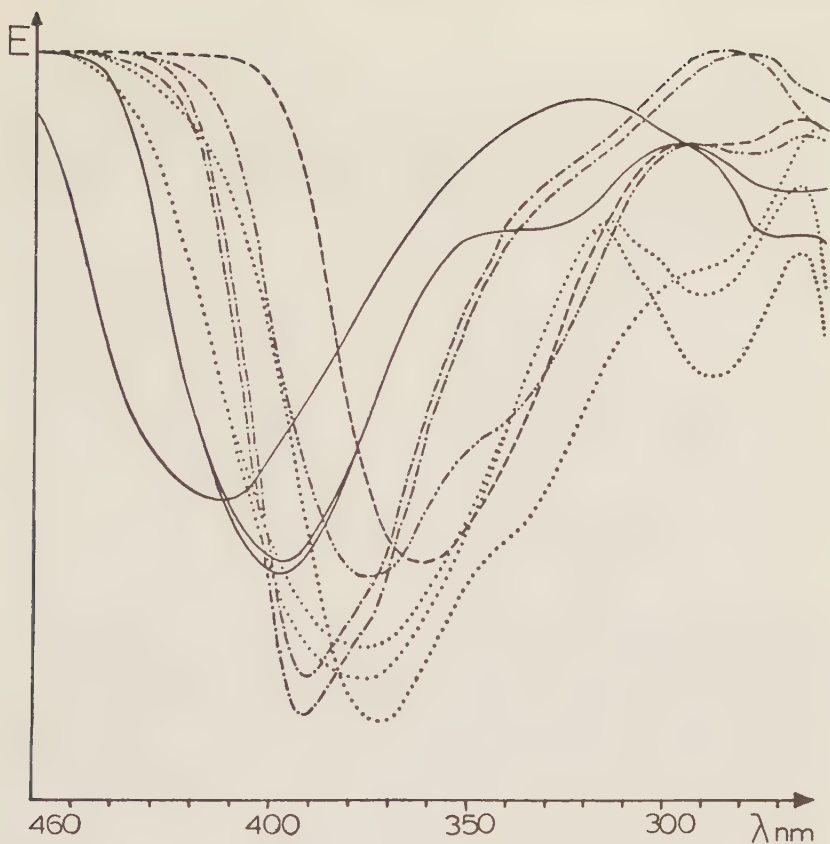
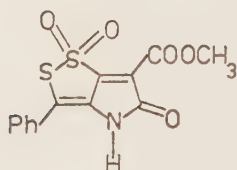


Abb.18: UV-Absorptionskurven von 79, 80, 82 und 83

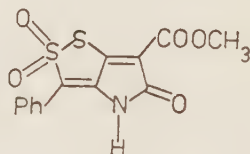
- 79 in neutralem, saurem und alkalischem Milieu
- · - · - · 79 in Trifluoressigsäure
- - - - - 82 in neutralem und alkalischem Milieu (identische Kurven) sowie in saurem Milieu
- · · · · 83 in neutralem, saurem und alkalischem Milieu
- - - - - 80 in 70% Perchlorsäure

Oxydation

Oxydation von 79 sowohl mit 3-Chlorperbenzoesäure als auch mit Natriumperjodat-Lösung führte zum Thiosulfonat 85. Eine vergleichbare Reaktion wird von L. Field und R.B. Barbee⁸¹⁾ beschrieben, die durch Oxydation von 1,2-Dithiacyclopentan zum gesättigten Thiosulfonat gelangten.

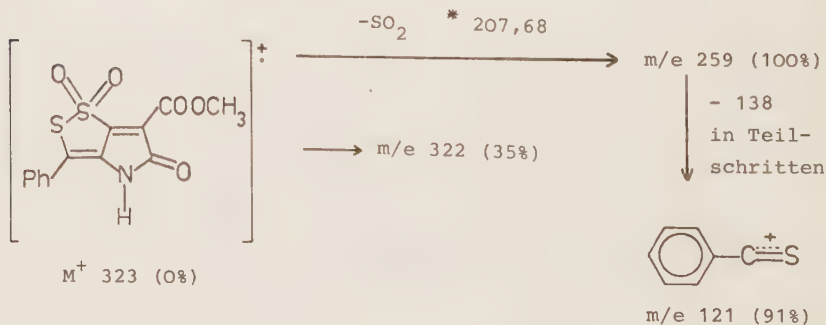


85a
(321, 220)



85b

Eine Unterscheidung zwischen den Isomeren 85a und 85b ist auf spektroskopischem Wege nicht möglich. Das Massenspektrum hingegen zeigt, daß wahrscheinlich 85a vorliegt: Der Zerfall des Molekülions unter Abspaltung von SO_2 führt zur Bildung des Radikalkations m/e 259, das über mehrere Stufen hinweg ein Fragment der Massenzahl 121 liefert, dem die Struktur eines Thiobenzoylkations zukommt. Voraussetzung für die Strukturzuordnung ist, daß während des Zerfalls keine Umlagerung eingetreten ist.



Carbonsäuren und Derivate

Bei der Umsetzung von 79 mit Diäthylamin, Hydrazin oder Natriumborhydrid wurde die Ausgangsverbindung zurückgewonnen.

Dagegen beschreiben U. Schmidt und F. Geiger ²⁷⁾, daß die Disulfidbrücke im Aureothricin, einer Thiolutin-analogen Verbindung, mit Natriumborhydrid leicht aufzuspalten ist. Die höhere Stabilität von 79 dürfte somit auf einen stabilisierenden Effekt des Phenylringes zurückgehen. Dies stimmt gut überein mit den von D. Leaver et al. ⁸²⁾ gemachten Beobachtungen bei Umsetzungen von 1,2-Dithioliumsalzen mit nucleophilen Reagentien.

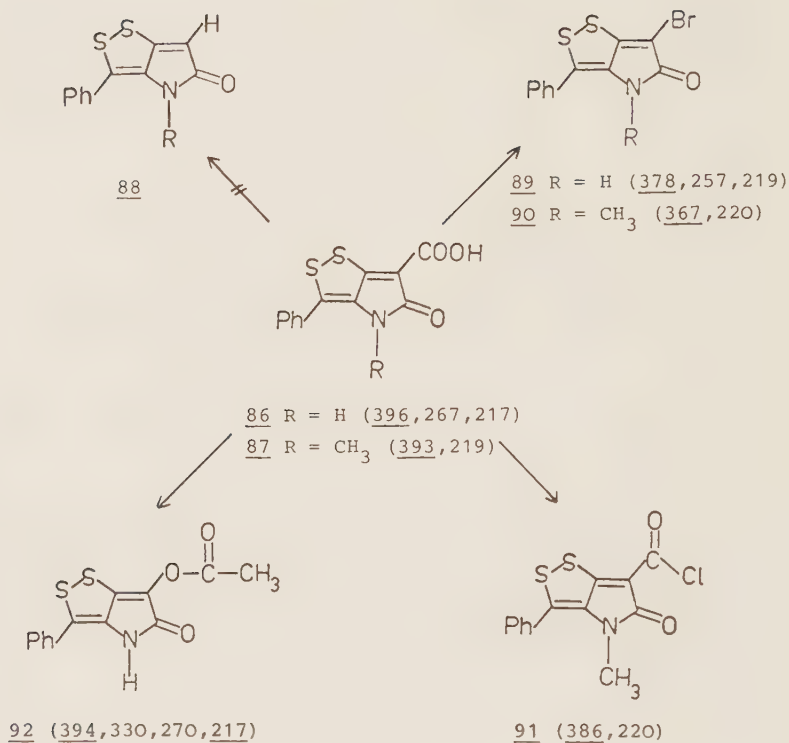
Gegen wäßrige Lauge erwies sich der Dithiolring als stabil.

Bei 79 und 82 werden unter diesen Bedingungen nur die Estergruppen verseift und zwar 82 deutlich rascher; beim Ansäuern erhält man die entsprechenden Carbonsäuren 86 und 87, die sich weder rein thermisch noch durch saure oder alkalische Katalyse decarboxylieren lassen.

In guten Ausbeuten dagegen verlief die bromierende Decarboxylierung zu 89 bzw. 90.

Bei der Hydrierung dieser Bromide entstanden schmierige Produkte; die Verbindung 88, die zu weiteren Umsetzungen interessant gewesen wäre, konnte nicht gewonnen werden. Eine entsprechende hydrogenolytische Abspaltung von Brom ist dagegen bei 3-bromierten Tetronsäuren bekannt ⁸³⁾.

Die Stabilität der Carbonsäuren 86 und 87 erlaubt eine Herstellung der Säurechloride. Mit Thionylchlorid wird 91 erhalten, ein Säurechlorid mittlerer Reaktionsfähigkeit, wie die nur teilweise eintretende Hydrolyse bei zweitägigem Stehen an der Luft erweist. Die Struktur ergibt sich neben dem Massenspektrum aus der starken Bande bei 1780 cm^{-1} im IR-Spektrum.



Die relativ gute Zugänglichkeit des Säurechlorids 91 veranlasste den Versuch durch Umsetzung mit Trimethylsilylazid⁸⁴⁾ über das Säureazid zum 6-Isocyanat zu gelangen. Zwar konnte unter diesen Reaktionsbedingungen kein einheitliches Produkt isoliert werden, es ist jedoch durchaus anzunehmen, daß andere Varianten des Curtius-Abbaus zu dem gewünschten Produkt führen, das eine Stufe bei der Synthese von Thiolutin-Analogen sein könnte. Als aussichtsreicher in diesem Zusammenhang wurde jedoch zunächst eine andere Reaktion der Carbonsäure 86 verfolgt.

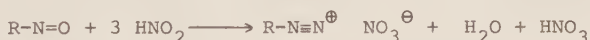
Versucht man, 86 in Essigsäure mit überschüssiger wäßriger Natriumnitrit-Lösung nitrosierend zu decarboxylieren, so findet bei etwa 40°C Kohlendioxid-Entwicklung statt; der entstandene braune, hochschmelzende Niederschlag erweist sich jedoch nicht als die erwartete Nitroso-Verbindung, sondern als das Acetat 92.

Das NMR-Spektrum sagt wenig aus, da sich die Substanz in Dimethylsulfoxid zersetzt und die Löslichkeit in anderen deuterierten Solventien zu gering ist. Ein Signal bei δ 2,6, das sich deutlich vom DMSO-Lösungsmittelpeak abhebt, dürfte jedoch der Acetylgruppe entsprechen.

Eindeutig hingegen ergibt sich die Struktur aus dem Massenspektrum. Die Mol.-Masse von 291 zeigt, daß es sich um ein Isomeres des Carbonsäureesters 79 handelt. Im Gegensatz zu 79 spaltet jedoch das Molek $\ddot{u}$ l-ion Acetyl ab und es tritt das Schlüsselbruchstück m/e 248 auf; der weitere Zerfall gleicht in etwa dem von 79.

Das IR-Spektrum von 92 weist neben einer NH-Valenzschwingungsabsorption bei 3120 cm $^{-1}$ und einer Estercarbonylbande bei 1720 cm $^{-1}$ eine Lactam-C=O-Bande bei 1690 cm $^{-1}$ auf.

Die Bildung von 92 könnte so erfolgen, daß zunächst die erwartete Nitrosoverbindung entsteht; mit überschüssigem Nitrit könnte dann ein Diazoniumsalz gebildet werden, das bei der Reaktionstemperatur unter Aufnahme von Acetationen zerfällt. Die zum Diazoniumsalz führende Redox-Reaktion ist folgendermaßen zu formulieren:

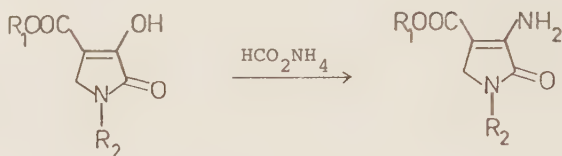


Analoge Reaktionen sind von aromatischen Nitrosoverbindungen bekannt ⁸⁵⁾; so läßt sich auch 4-Nitrosoantipyrin mit Natriumnitrit in Eisessig in das Antipyrin-diazoniumnitrat überführen ⁸⁶⁾.

Daß beim Verkochen von Diazoniumsalzen Acetoxyverbindungen entstehen können, zeigt die Reaktion von α -Diazo-butylolactonen ⁸⁷⁾ beim Erhitzen in Eisessig.

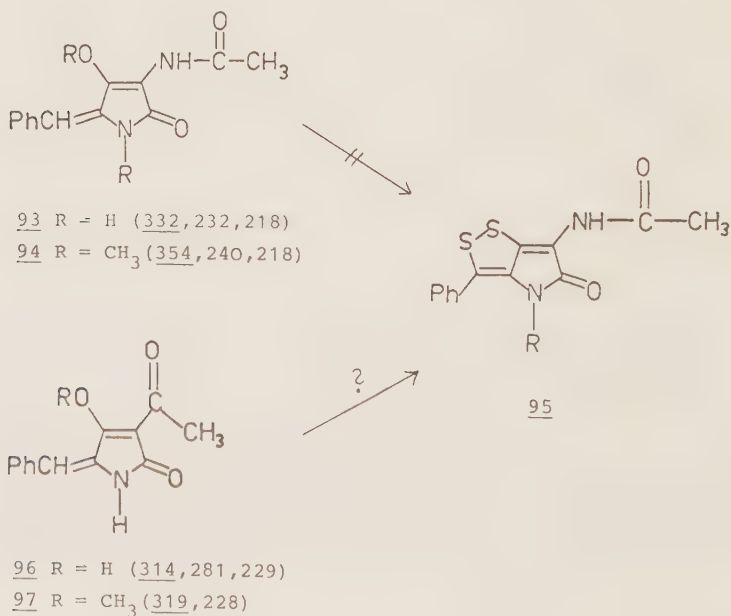
92 löst sich unter roter Verfärbung in Alkali. Die Isolierung des Hydrolyseproduktes gelang nicht. Es ist jedoch anzunehmen, daß man durch Austausch der Acetoxygruppe gegen Aminreste zu Thiolutin-analogen Strukturen gelangen kann. Bekannt sind ähnliche Austausch-

reaktionen bei 2-Hydroxypyrrolidonen ("α-Tetramsäure"), z.B. mit Ammoniumformiat in Äthanol ⁸⁸⁾:



5.3 Weitere Versuche zur Synthese von Thiolutin-Analogen

Abschließend werden einige weitere orientierende Versuche zur Herstellung von Verbindungen des Typs 95 beschrieben.



Als Ausgangssubstanzen hierfür schienen die 3-Acetylaminotetramsäure 93 und die 3-Acetyltetramsäure 96 geeignet zu sein, falls eine Beckmann-Umlagerung möglich ist. Beide Verbindungen sind bereits beschrieben.

93 wurde von H. Burghard ²⁾ aus der 3-Nitroso-Tetramsäure hergestellt. Mit Diazomethan erfolgte zwar glatt Methylierung zu 94; bei allen Versuchen zur Bromierung des Äthers analog 10a wurden jedoch nicht trennbare Substanzgemische erhalten.

96 wurde zuerst von K.K. Harigel ²⁹⁾ aus Benzalazlacton mit Kaliumacetessigester hergestellt. Mit besserer Gesamtausbeute verläuft die von H. Burghard ²⁾ beschriebene Acetylierung der α -unsubstituierten Tetramsäure (15). Beim Nacharbeiten trat regelmäßig als nicht erwähntes Nebenprodukt (ca. 15%) die entsprechende "Anhydrotetramsäure" auf, die von H. Burghard ²⁾ auf anderem Wege erhalten worden ist.

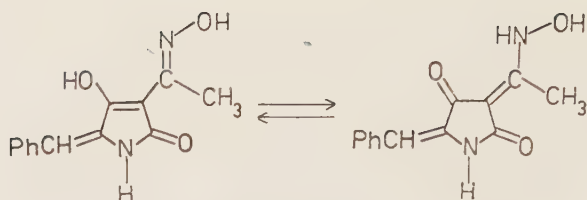
Zunächst sollte festgestellt werden, ob mit 96 eine Beckmann-Umlagerung möglich ist.

Aus dem Keton 96 und Hydroxylamin erhält man in sehr guten Ausbeuten das Oxim 98. Im NMR-Spektrum von 98 (Abb.19) fällt die Verdoppelung der Signale des Benzylidenprotons (δ 6,33 und 6,23) und für die Methylgruppe (δ 2,52 und 2,40) auf.

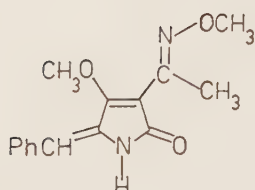
Es war zunächst nicht klar, ob es sich hier um die syn/anti-Formen von 98 oder um Tautomere oder aber um ein Gemisch aus Oxim und seinem Strukturisomeren 99 handelt.

Die zuletzt genannte Möglichkeit ließ sich durch Synthese des Isomeren aus 97 und einem Äquivalent Hydroxylamin ausschließen; 99 hat andere IR- und NMR-Spektren und liegt im wesentlichen als Oxim 99 vor.

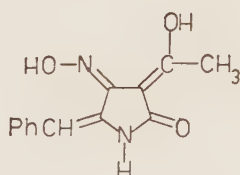
Daß es sich bei 98 um ein Tautomerengemisch handelt, zeigte sich auch bei der Methylierung mit Diazomethan, bei der quantitativ eine einheitliche Verbindung erhalten wurde. Wie die Analyse und insbesondere das NMR-Spektrum zeigen, handelt es sich um die Bis-methoxy-Verbindung 100.



98 (322, 295, 208)



100 (322, 221, 210)



99 (297, 210)

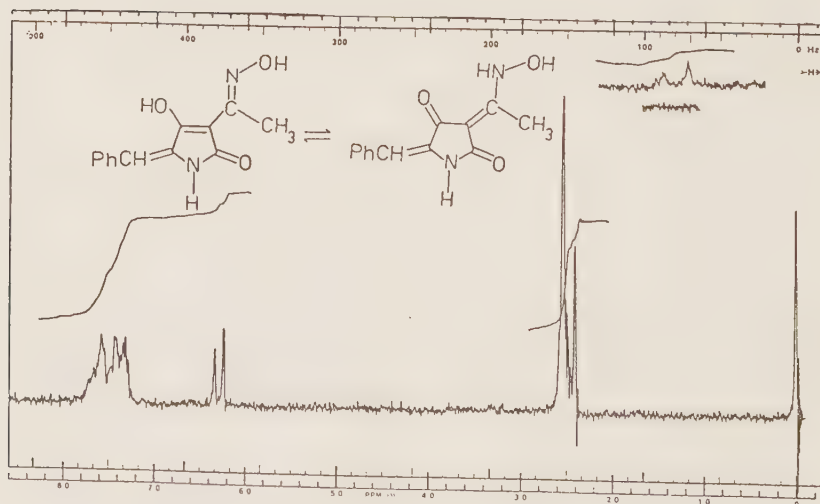
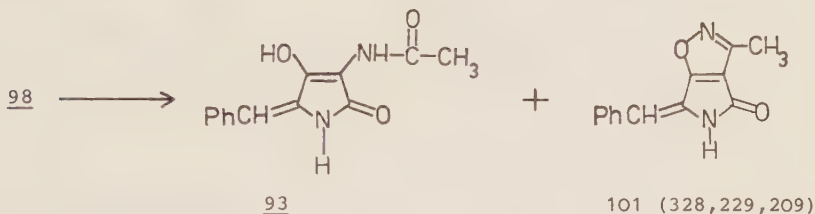
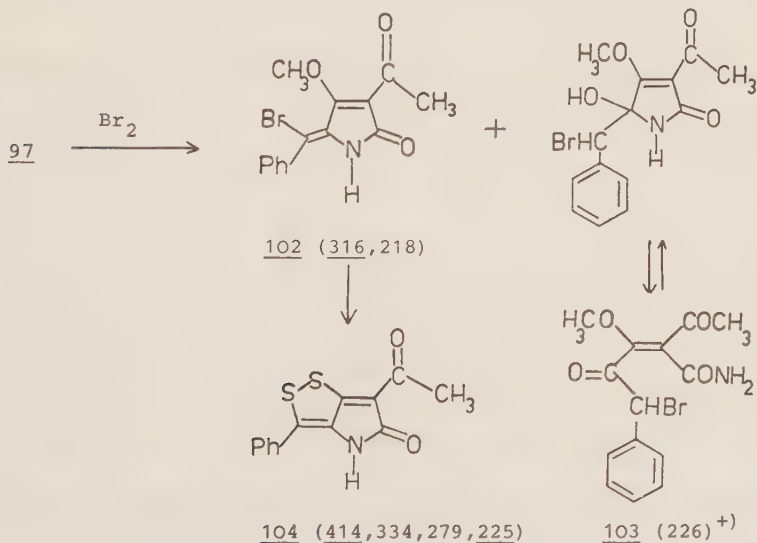


Abb. 19: NMR-Spektrum von 98 in DMSO-d₆

Trotz der strukturellen Besonderheiten des Oxims 98 ist die Beckmann-Umlagerung prinzipiell möglich; allerdings gelingt die Umsetzung nicht wie üblich mit konz. Säuren ⁸⁹⁾ oder der sog. Beckmann-Lösung ⁹⁰⁾, sondern nur unter den Bedingungen der alkalischen Beckmann-Umlagerung mit Pyridin/Benzolsulfonsäurechlorid ⁹¹⁾. Nebenprodukt ist das Isoxazol 101, das auch aus 98 und Phosphorpentachlorid in Dimethoxyäthan ⁹²⁾ erhalten wird.

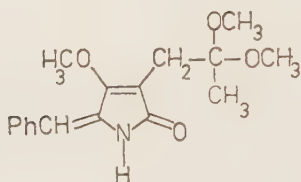


Auf Grund dieses Ergebnisses wurde nun versucht, aus der Acetyltetramsäure 96 das Acetyl-Dithiol (104) herzustellen, dessen Oxim durch Beckmann-Umlagerung das Thiolutin-Analogon 95 liefern könnte.

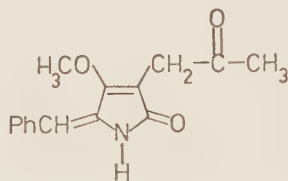


⁺⁾ Die offenkettige Form wird nur in CF₃COOH beobachtet.

Ausgangssubstanz ist der Methyläther 97; seine Bildung aus der Acetyl-
tetramsäure 96 mit Diazomethan in methanolisch-ätherischer Lösung ist
als glatt verlaufende Reaktion beschrieben ²⁾. Es zeigte sich jedoch,
daß bei Verwendung größerer Mengen Methanol mehrere Nebenprodukte
entstehen. Eines von ihnen wurde als Ketal 105 identifiziert.



105 (317,235)



106 (316,224)

Die Struktur von 105 ergibt sich aus der Analyse und dem NMR-Spektrum
(Abb. 20), das unter anderem Signale für Methoxylgruppen bei δ 4,15 (3H)
und 3,17 (6H) sowie für eine Methylengruppe (δ 2,77) und eine CH_3 -
Gruppe (δ 1,18) aufweist.

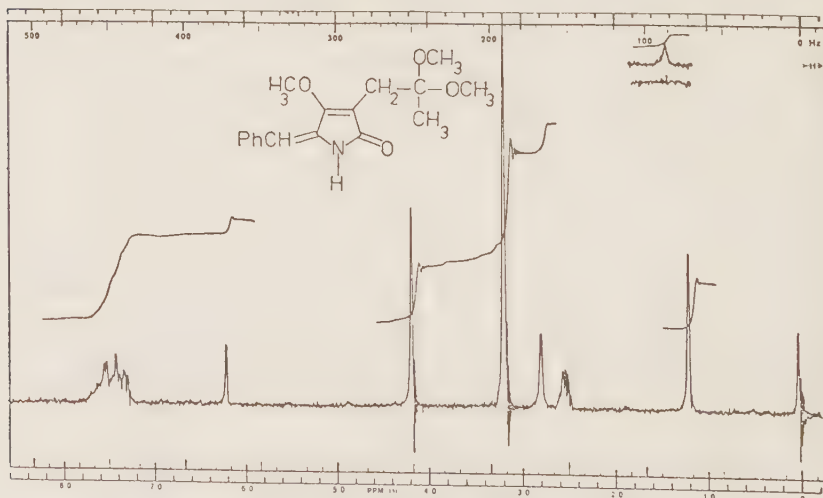
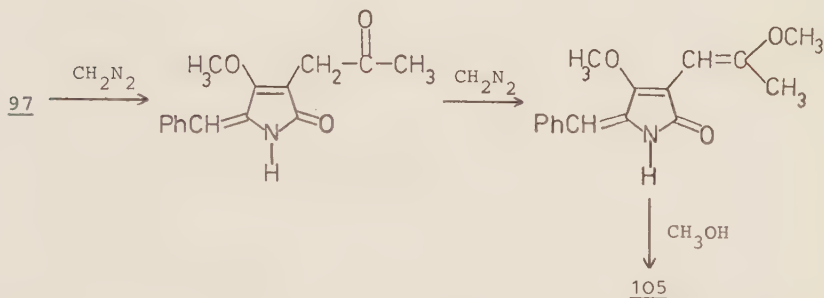


Abb. 20: NMR-Spektrum von 105 in DMSO-d_6

Die Ketalstruktur erweist sich durch Hydrolyse zum Keton 106.

Für die Bildung von 105 sind folgende Schritte anzunehmen:

Methylen-Insertion, Methylierung zum Enoläther und Methanol-Addition:



Methylen-Insertionen bei der Reaktion cycloaliphatischer und aliphatischer Ketone mit Diazomethan sind lange bekannt; dabei verbessern katalytische Mengen an Lewis-Säuren ⁹³⁾ oder auch polare Stoffe wie Wasser oder Methanol ⁹⁴⁾ den Reaktionsverlauf.

Die Bromierung des Methyläthers 97 in Essigester/Acetamid verlief nur teilweise in der gewünschten Weise. Neben 102, das zu etwa 20% entsteht, werden etwa gleiche Mengen des HOBr-Adduktes 103 isoliert. Der Grund für die schlechte Ausbeute dürfte die konkurrierende Bromierung der Acetylgruppe sein.

Die Umsetzung von 102 mit Natriumhydrogensulfid und Luftoxidation führt zum 1,2-Dithiol 104. Allerdings ist auch auf dieser Stufe eine im Vergleich mit der 3-Carbomethoxyverbindung 60 wesentlich schlechtere Ausbeute zu verzeichnen. Wegen der auf allen Stufen der 104-Herstellung auftretenden Schwierigkeiten wurde die beabsichtigte Umagerung nicht weiter verfolgt.

Die Ergebnisse zusammenfassend läßt sich sagen, daß zur Herstellung von Thiolutin-Analogen der Weg über die Dithiol-carbonsäuren 86 und 87 als einziger von praktischer Bedeutung ist.

EXPERIMENTELLER THEIL

1. Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer A-60 und T-60 (Fa. Varian)

Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian)

UV-Spektrometer Modell 25 (Fa. Beckmann Instruments GmbH)

IR-Spektrophotometer Infracord 257 und 247 (Fa. Perkin-Elmer)

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Tottoli (Fa. Büchi)

C-H-N-Analyser, Modell 185 (Fa. Hewlett-Packard)

Ein Teil der Elementaranalysen wurde außerdem in den mikroanalytischen Labors J. Beetz, Kronach, und R. Glier, Röthlein, durchgeführt.

2. Spektraldaten

Sämtliche NMR-Spektren sind bei 60 MHz aufgenommen; alle Werte werden in δ -Einheiten angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard; bei allen Multipletts wird die Lage des Schwerpunktes angegeben. Die Konzentration ist, wenn nicht anderes angegeben, 30 mg/0,5 ml.

Von den Massenspektren werden nur die prominenten Zerfallsprodukte angegeben, die Zahlen in Klammern geben die relativen Intensitäten an. Die Spektren sind mit 70 eV und 100 μ A aufgenommen.

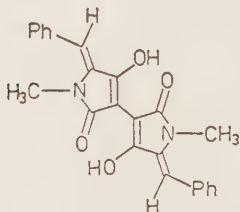
Die UV-Spektraldaten beziehen sich, wenn nicht anderes vermerkt ist, auf methanolische Lösungen und Quarzküvetten mit 1 cm Schichtdicke; ungefähre Konzentration: 10 ppm. Messungen bei unterschiedlichem pH-Wert wurden so durchgeführt, daß zur methanolischen Lösung der Probe sowie zur Reverenzküvette jeweils ein Tropfen einer 3N Säure bzw. 3N Base gegeben wurde.

Die IR-Spektren beziehen sich auf KBr-Preßlinge, ungefähre Konzentration 10 ppm.

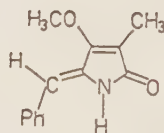
Für die Chromatographie auf Platten wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 sowie PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck) und als Standardlaufmittel, wenn nicht anderes angegeben, Cyclohexan/Methanol/Chloroform (40 : 20 : 60) verwendet. Für die Säulenchromatographie wurden als Füllmaterialien Silika-Gel (Fa. Woelm), Aluminiumoxid neutral und sauer der Aktivitäts-Stufe I sowie CM-Cellulose (Fa. Merck) verwendet, als Fertigsäulen Kieselgel 60, Größe A und B (Fa. Merck) in Verbindung mit einer Labordosierpumpe Modell LD P13 A (Fa. Labotron Meßtechnik GmbH).

3. Beschreibung der Versuche

1. Bi-3,3'-(5-benzyliden-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin) (11)
und 5-Benzyliden-4-methoxy-3-methyl-3-pyrrolin-2-on (12)



11



12

2,45 g (0,01 Mol) 9a werden mit 0,4 g (0,01 Mol) gepulvertem Natriumhydroxid in 20 ml trockenem DMSO suspendiert und solange bei 60° C erhitzt, bis der Niederschlag in Lösung gegangen ist. Dann werden 1,42 g (0,01 Mol) Methyljodid in 3 ml trockenem DMSO zugefügt und die Lösung weitere 3 Stunden bei 60° C gehalten. Es wird heiß filtriert und nach Zusatz von 5 ml Wasser dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt; die Chloroform-Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand besteht aus unreinem 12. Rohausbeute 0,69 g (32 %). Die alkalische DMSO-Lösung wird mit weiteren 5 ml Wasser versetzt, mit 3 N HCl angesäuert und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte werden filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand besteht aus 11. Ausbeute 0,56 g (28 %).

11: braunes Pulver, Schmp. 260° C (zweimal aus Isopropanol).

$C_{24}H_{20}N_2O_4$ (400,4) Ber.: C 71.99; H 5.03; N 7.00

Gef.: C 70.75; H 5.37; N 6.44

UV: 315, 218 nm

IR: 3440 (OH); 1660 (C=O); 1620 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,66 (s, 2H, D_2O); 7,5 (m, 10 H); 6,33 (s, 2 H); 3,2 (s, 6 H)

MS(m/e): 400 (M^+ , 5%); 385 (20%); 199 (74%); 187 (80%); 117 (100%); 90 (80%); 89 (75%)

12: gelbe Kristalle, Schmp. 153° C (aus Methanol).

C₁₃H₁₃NO₂ (215,2) Ber.: C 72.54; H 6.08; N 6.50

Gef.: C 72.84; H 5.92; N 6.44

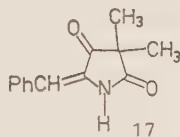
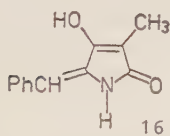
UV: 323, 230 nm

IR: 3220 (NH); 1700 (C=O); 1640 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 9,66 (s, 1 H, D₂O); 7,5 (m, 5 H); 6,7 (s, 1 H); 3,8 (s, 3 H); 1,67 (s, 3 H)

2. 5-Benzyliden-4-hydroxy-3-methyl-3-pyrrolin-2-on (16)

und 5-Benzyliden-3,3-dimethyl-pyrrolidin-2,4-dion (17)



1 g (0,005 Mol) 15 werden unter Eiskühlung in einer Mischung aus 0,34 g (0,006 Mol) festem Kaliumhydroxid, 30 ml trockenem Dimethylsulfoxid und 5 ml Dimethoxyäthan aufgelöst. Dann wird eine Lösung von 0,85 g (0,006 Mol) Methyljodid in 5 ml trockenem Dimethylsulfoxid zugegeben und unter langsamer Steigerung der Temperatur auf 25° C eine Stunde gerührt. Die Lösungsmittel werden an der Vakuumpumpe abgezogen; der braune, zähe Rückstand mit wenig Methanol angerieben und der entstandene Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Eine Auftrennung des Gemisches kann entweder dickschichtchromatographisch erfolgen oder durch Behandeln mit Äther, in dem nur 17 gut löslich ist.

16: Ausbeute 0,2 g (20%). Schwachgelb gefärbtes Pulver, Schmp. 206° C (aus Essigester). Braunrote FeCl₃-Reaktion.

C₁₂H₁₁NO₂ (201,2) Ber.: C 71.64; H 5.51; N 6.96

Gef.: C 71.91; H 5.51; N 6.84

UV: 313, 220 nm

IR: 3220 - 3000 (OH, NH); 1680 (Schulter, C=O); 1620 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 10,67 (s, 1 H, D₂O); 9,38 (s, 1 H, D₂O); 7,27 (m, 5 H); 6,23 (s, 1 H); 1,72 (s, 3 H)

MS (m/e): 201 (M⁺, 74%); 173 (10%); 158 (10%); 146 (13%); 130 (30%); 117 (100%); 90 (62%); 59 (43%)

17: Ausbeute 0,055 g (5%). Gelbes Pulver, Schmp. 146° C (aus Diisopropyläther)

C₁₃H₁₃NO₂ (215,2) Ber.: C 72.55; H 6.09; N 6.51

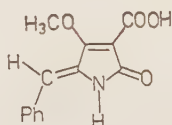
Gef.: C 73.12; H 5.83; N 6.63

UV: 320, 226 nm

IR: 3200 (NH); 1750, 1720 (C=O); 1650 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 11,08 (s, 1 H, D₂O); 9,38 (s, 1 H, D₂O); 6,37 (s, 1 H); 1,17 (s, 6 H)

3. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure (19)



1,6 g (0,006 Mol) 10a werden zusammen mit 0,3 g (0,0075 Mol) festem Natriumhydroxid in einer Lösung aus 2 ml Wasser und 40 ml Methanol 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Der entstandene Salzniederschlag wird in Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 3 N HCl angesäuert. Ausbeute 0,22 g (15%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 220° C (aus Acetonitril).

C₁₃H₁₁NO₄ (245,2) Ber.: C 63.67; H 4.52; N 5.71

Gef.: C 63.49; H 4.98; N 5.76

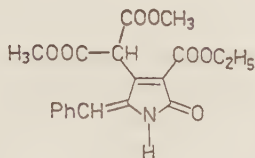
UV: 327, 217 nm

+ NaOH: 319, 217 nm

IR: 3500 - 3200 (OH, NH); 1735, 1700 (C=O); 1665, 1650 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 10,2 (s, 1 H, D₂O); 7,52 (m, 5 H); 6,53 (s, 1 H); 4,26 (s, 3 H)

4. (3-Äthoxycarbonyl-5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-malonsäure-
dimethylester (20)



Aus 0,25 g (0,011 Grammatom) Natrium, von der Oxidschicht befreit, in 50 ml trockenem Methanol und 1,45 g (0,011 Mol) Malonsäuredimethylester wird eine Suspension von Natriummalonat hergestellt. Dazu gibt man 2,73 g (0,01 Mol) 10c und rührt bei Raumtemperatur 6 Stunden. Der rote Salzniederschlag wird isoliert (Ausbeute 66%); beim Ansäuern der wäßrigen Lösung erhält man 20. Ausbeute 1,98 g (53%).
Hellgelbe feine Nadeln, Schmp. 175° C (aus Äthanol).

C₁₉H₁₉NO₇ (373,3)

Ber.: C 61.12; H 5.12; N 3.75

Gef.: C 61.20; H 5.01; N 3.75

UV:

360, 328 nm

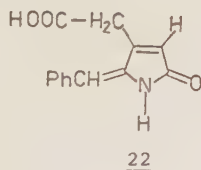
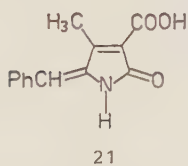
IR:

3180 (NH); 3000, 2940 (CH); 1760, 1750, 1730,
1670 (C=O); 1640 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆):

δ 10,57 (s, 1 H, D₂O); 7,53 (m, 5 H); 6,83 (s, 1 H);
5,66 (s, 1 H, D₂O); 4,17 (q, 2 H); 3,77 (s, 6 H);
1,2 (t, 3 H)

5. 5-Benzyliden-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure (21)
und (5-Benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-essigsäure (22)



1,87 g (0,005 Mol) 20 werden in der Lösung von 1,7 g (0,03 Mol) festem Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser und 18 ml Äthanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und nach Zusatz von Äther unter Eiskühlung mit 3 N HCl angesäuert. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die Äther-Extrakte einmal mit wenig gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die ätherische Lösung wird auf 10 ml eingeeengt. Beim Abkühlen auf 0° C fallen braune Kristalle von 22 aus. Aus der verbleibenden ätherischen Lösung erhält man beim Abdampfen unreines 21. Das Mengenverhältnis von 22 zu 21 verändert sich zugunsten der letzteren, wenn man die wäßrige Lösung der Reaktionsprodukte nicht mit HCl, sondern mit stark saurem Ionenaustauscher (Säule) ansäuert.

21: Ausbeute 0,23 g (20%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 205° C (aus Isopropanol).

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,2) Ber.: C 68.12; H 4.84; N 6.11
Gef.: C 68.19; H 5.04; N 6.02

UV: 330, 226 nm

IR: 3500 (OH, Schulter); 3200 (NH); 1740, 1675 (C=O);
1635 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,17 (s, breit, 2 H, D_2O); 7,5 (m, 5 H); 6,63 (s, 1 H); 2,46 (s, 3 H)

22: Ausbeute 0,34 g (30%). Braune Kristalle, Schmp. 215° C (aus Methanol).

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,2) Ber.: C 68.12; H 4.84; N 6.11
Gef.: C 67.16; H 4.88; N 6.30

UV: 330, 228 nm

IR: 3600 - 3280 (OH, NH); 1720, 1660 (C=O) cm^{-1}

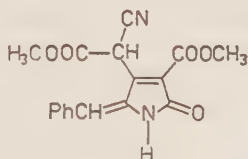
NMR (DMSO- d_6): δ 12,27 (s, 1 H, D_2O); 10,0 (s, 1 H, D_2O); 7,42 (m, 5 H); 6,2 (s, 1 H); 6,1 (s, 1 H); 3,63 (s, 2 H)

6. (5-Benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-essigsäuremethylester (23)

22 wird in überschüssige ätherische Diazomethan-Lösung eingetragen, der Abdampfrückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 65%. Gelbe Kristalle, Schmp. 175° C.

$C_{14}H_{13}NO_3$ (243,2)	Ber.: C 69.13; H 5.39; N 5.76
	Gef.: C 68.98; H 5.22; N 5.82
UV:	<u>338</u> , 230 nm
IR:	3230 (NH); 1690 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):	δ 10,1 (s, 1 H, D_2O); 7,42 (m, 5 H); 6,22 (s, 1 H); 6,1 (s, 1 H); 3,73 (s, 2 H); 3,66 (s, 3 H)

7. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-cyanessigsäuremethylester (24)



Zu einer Lösung von 0,23 g (0,011 Grammatom) Natrium in trockenem Methanol werden 1,1 g (0,011 Mol) Cyanessigsäuremethylester gegeben und nach beendeter Salzbildung das Lösungsmittel vollständig abgezogen. Das Salz wird unter Eiskühlung in trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 2,73 g (0,01 Mol) 10b 2 Tage bei 0° C gerührt. Die rote Lösung wird filtriert und mit 3 N HCl angesäuert. Der orangefarbene Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 1,47 g (45%). Sattgelbe Kristalle, Schmp. 189° C.

$C_{17}H_{14}N_2O_5$ (326,3)	Ber.: C 62.58; H 4.33; N 8.58
	Gef.: C 62.77; H 4.34; N 8.42
UV:	341, <u>228</u> nm
	+ H_2SO_4 : <u>370</u> , 206 nm

IR: 3200 (NH); 2940, 2900 (CH); 2260 (C≡N); 1740, 1670 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,8 (s, 1 H, D_2O); 7,53 (m, 5 H); 6,3 (s, breit, 1 H, D_2O); 3,83 (s, 6 H)

(CF_3COOH): δ 7,66 (s, 5 H); 7,33 (s, 1 H); 6,19 (s, 1 H); 4,11 (s, 3 H); 4,08 (s, 3 H)

8. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-cyanessigsäureäthylester (25)

0,43 g (0,011 Grammatom) Kalium werden in 15 ml trockenem tert.-Butanol aufgelöst, 1,24 g (0,011 Mol) Cyanessigsäureäthylester zugegeben und bis zur Salzbildung gerührt. Nach Zusatz einer Lösung von 2,59 g (0,01 Mol) 10a in 10 ml tert.-Butanol und 5 ml Dimethoxyäthan wird 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt, die erkaltete Lösung mit der zweifachen Menge Wasser versetzt und unter Eiskühlung mit 3 N HCl das Rohprodukt ausgefällt. Ausbeute 1,87 g (55%).

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 165°C (aus Isopropanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (340,3) Ber.: C 63.55; H 4.73; N 8.22
Gef.: C 63.60; H 5.14; N 8.12

UV: 346, 230 nm
+ HCl: 376, 205 nm

IR: 3220 (NH); 3000, 2960, 2910 (CH); 2260 (C≡N); 1740, 1680 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,83 (s, 1 H, D_2O); 7,54 (m, 5 H); 6,97 (s, 1 H); 1,2 (t, 3 H)

(CF_3COOH): δ 7,67 (s, 5 H); 7,4 (s, 1 H); 6,23 (s, 1 H); 4,57 (q, 2 H); 4,14 (s, 3 H); 1,47 (t, 3 H)

MS (m/e): 340 (M^+ , 10%); 308 (5%); 236 (29%); 235 (100%); 234 (27%); 208 (18%); 207 (25%)

Spektralphotometrische Bestimmung des pK_S -Wertes in Wasser ^{43,44}:

Die bei der analytischen Wellenlänge ($\lambda = 230\text{ nm}$) erhaltenen Extinktionen von 25 in HCl, Walpole-Acetats- und Sörensen-Phosphatpuffer bei $20 \pm 2^\circ\text{C}$ (Jonenstärke mit KCl auf 0,1 eingestellt, soweit möglich)

wurden gegen die gemessenen pH-Werte aufgetragen. Abb. 21 zeigt die spektrale Titrationskurve, die der Henderson-Hasselbalch-Gleichung entspricht; der Wendepunkt gibt den pK_s -Wert mit $4,0 \pm 0,1$ an.

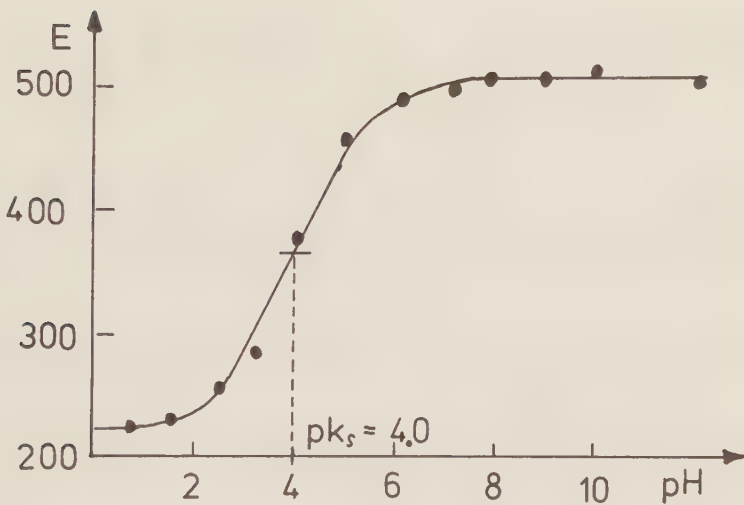


Abb. 21: Spektralphotometrische Titrationskurve für 25
($\lambda_{\text{analyt.}} = 230 \text{ nm}$; Konz. = $5,9 \times 10^{-5} \text{ m}$;
Temp.: $20 \pm 2^\circ \text{ C}$; Jonenstärke = 0,1; Quarzkü-
vetten 1 cm)

9. (5-Benzyliden-3-methoxycarbonyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-cyan-
essigsäure-tert.-butylester (26)

Herstellung analog 25 aus 2,59 g (0,01 Mol) 10a und 1,55 g (0,011 Mol) Cyanessigsäure-tert.-butylester. Zur Verbesserung der Ausbeute isoliert man das Salz von 26, indem man die Reaktionslösung schonend einengt und mit Äther versetzt. Das getrocknete Salz wird wie angegeben behandelt. Ausbeute 1,10 g (30%).

Gelbe Kristalle, Schmp. 145° C (aus Isopropanol).

$C_{20}H_{20}N_2O_5$ (368,3) Ber.: C 65.21; H 5.47; N 7.60

Gef.: C 65.04; H 5.54; N 7.55

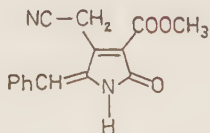
UV: 342, 231 nm

+ H_2SO_4 : 372, 205 nm

IR: 3220 (NH); 2980, 2970 (CH); 2260 (C≡N); 1750, 1730, 1690, 1670 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,2 (s, 1 H); 7,5 (m, 5 H); 6,2 (s, breit, 1 H); 3,8 (s, 3 H); 1,46 (s, 9 H)

10. (5-Benzyliden-4-(cyano-methyl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-
methylester (27)



26 wird im Glycerinbad bei 130° C pyrolysiert. Ausbeute 52%. Braungelbe Kristallnadeln, Schmp. 210° C (aus Methanol).

$C_{15}H_{12}N_2O_3$ (268,2) Ber.: C 67.16; H 4.50; N 10.44

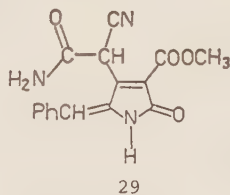
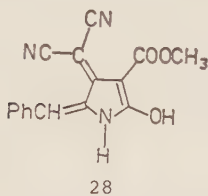
Gef.: C 67.06; H 4.84; N 10.52

UV: 366, 289, 222 nm

IR: 3220 (NH); 2990, 2810 (CH); 2260 (C≡N); 1710, 1670 (C=O); 1640, 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,66 (s, 1 H, D_2O); 7,5 (m, 5 H); 6,8 (s, 1 H); 4,33 (s, 2 H); 3,83 (s, 3 H)

11. 5-Benzyliden-4-(dicyano-methyliden)-2-hydroxy-2-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (28) und 5-Benzyliden-4-(carbamoyl-cyano-methyl)-2-oxo-3-pyrrolin-carbonsäuremethylester (29)



Herstellung analog 20 aus 2,7 g (0,01 Mol) 10c und 0,72 g (0,011 Mol) Malondinitril in Äthanol; Reaktionsdauer 2 Tage. Beim Ansäuern der Lösung des roten Salzes (3 N HCl, Eiskühlung) fällt ein Gemisch aus 28 und 29 an.

Trennung der beiden Verbindungen:

- 1) Umkristallisation aus Dioxan, wobei 29 ausfällt, während 28 in der Mutterlauge verbleibt.
- 2) Die Lösung in Dimethylsulfoxid wird mit Methanol bis zur Trübung versetzt. 29 fällt aus (nochmalige Umfällung erforderlich), 28 verbleibt gelöst und kann durch Zugabe von etwas Wasser ausgefällt werden.

28: Ausbeute 0,97 g (33%). Hellgelbe, feine Kristalle, Schmp. 270° C.

$C_{16}H_{11}N_3O_3$ (293,2) Ber.: C 65.53; H 3.78; N 14.33

Gef.: C 65.23; H 3.78; N 14.64

UV: (MeOH): 325, 278, 208 nm

(H_2O): 326, 272, 205 nm

+ NaOH: 324, 277, 213 nm

+ HCl: 334, 268, 195 nm

IR: 3370 (OH); 3200 (NH); 2230 ($C\equiv N$); 1710 ($C=O$); 1620, 1600 ($C=C$) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,2 (s, 1 H, D_2O); 7,5 (m, 6 H, 1 H: D_2O); 7,13 (s, 1 H); 4,07 (s, 3 H)

MS (m/e): . 293 (M^+ , 100%); 278 (25%); 261 (32%); 235 (22%);
216 (27%); 179 (16%)

Spektralphotometrische pK_s -Bestimmung in Wasser (analog 25):

$pK_s = 5,4 \pm 0,1$ (Abb. 22).

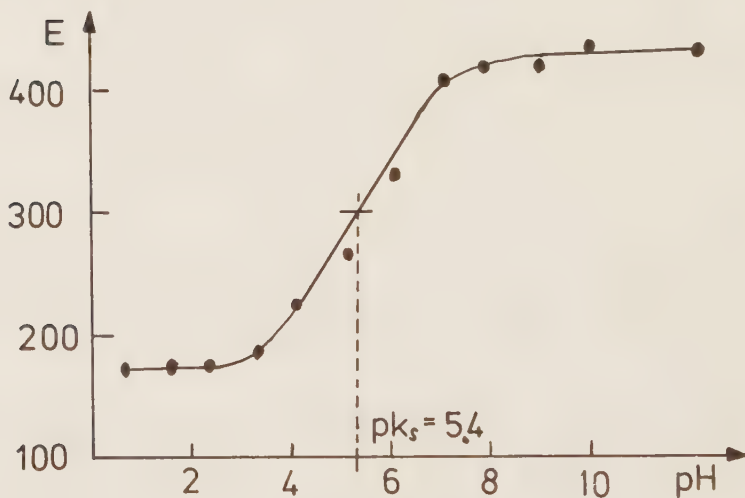
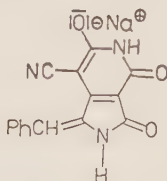


Abb. 22: Spektralphotometrische Titrationskurve für 28
(λ analyt. = 280 nm; Konz. = $6,8 \times 10^{-5}$ m;
Temp.: $20 \pm 2^\circ$ C; Ionenstärke = 0,1; Quarzkü-
vetten 1 cm)

29: Ausbeute 1,40 g (45%). Leuchtend gelbes Pulver, Schmp. 235° C.
 $C_{16}H_{13}N_3O_4$ (311,3) Ber.: C 61.85; H 4.21; N 13.50
 Gef.: C 62.03; H 4.27; N 13.87
 UV: 341, 230 nm
 + H_2SO_4 : 370, 209 nm
 IR: 3430, 3340 (NH_2); 3200 (NH); 2270 ($C\equiv N$);
 2950 (CH); 1720 - 1690 ($C=O$); 1640, 1600
 ($C=C$) cm^{-1}
 NMR ($DMSO-d_6$): δ 10,77 (s, 1 H, D_2O); 7,57 (m, 7 H, 2 H: D_2O);
 6,9 (s, 1 H); 6,0 (s, 1 H, D_2O); 3,87 (s, 3 H)
 MS (m/e): 311 (M^+ , ca. 2%); 279 (100%); 253 (21%); 235
 (54%); 207 (24%); 179 (39%); 153 (34%); 152
 (32%); 91 (55%); 90 (49%); 89 (58)

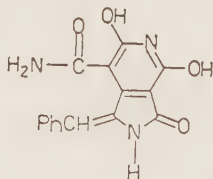
12. Natrium-1-benzyliden-3,4-dioxo-6-oxido-2,3,4,5 -tetrahydro-
1H-pyridin-7-carbonitril (30)



Herstellung analog 20 aus 2,73 g (0,01 Mol) 10c und 0,84 g (0,011 Mol) Cyanacetamid. Die Reaktionsdauer beträgt 12 Stunden. Zur Isolierung des grünen Natriumsalzes wird die Reaktionslösung zur Hälfte eingengt, mit etwa der gleichen Menge Wasser versetzt und mit 3 N HCl neutralisiert. Zur Reinigung läßt man eine Lösung des Salzes in Acetonitril/ Aceton über eine CM-Zellulose-Säule laufen, wäscht mit der doppelten Menge Aceton nach und dampft die Lösungen ein. Ausbeute 1,30 g (43%).
 Grünes Pulver, Zers. oberhalb 340° C.

$\text{NaC}_{15}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$ (301,23)	Ber.: C 59.81; H 3.32; N 13.95 Gef.: C 59.67; H 3.61; N 13.62
UV:	<u>330</u> , 270, 339 nm
IR:	3450, 3240, 3080, 2940 (schwach ausgeprägt, breit); 2200 (C≡N); 1705, 1650 (C=O); 1610 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6)	δ 10,33 (s, 1 H, D_2O); 9,67 (s, 1 H, D_2O); 7,5 (m, 5 H); 7,1 (s, 1 H)
MS (m/e):	279 (Anion + 1, 52%); 261 (5%); 236 (11%); 235 (12%); 234 (8%); 44 (61%); 43 (74%); 42 (57%)

13. 1-Benzyliden-2,3-dihydro-4,6-dihydroxy-3-oxo-1H-pyrrolo [3,4-c]pyridin-7-carboxamid (31)

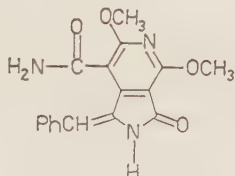


Herstellung analog 20 aus 2,59 g (0,01 Mol) 10a und 1,12 g (0,011 Mol) Malonamid; Reaktionszeit 2 Tage. Man isoliert ein orangefarbenes Salz, aus dessen wäßriger Lösung beim Ansäuern mit 3 N HCl 31 als gelbes Pulver ausfällt. Ausbeute 1,30 g (44%). Schmp. 251°C (aus DMSO/Methanol, 7:3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ (297,2)	Ber.: C 60.60; H 3.73; N 14.14 Gef.: C 59.40; H 3.82; N 13.96
UV:	325, <u>275</u> , 225 nm
IR:	3400, 3300 (breit, OH, NH); 1715, 1660 (C=O); 1635, 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,0 (s, 1 H, D_2O); 9,17 (s, 4 H, D_2O); 7,47 (s, 5 H); 6,87 (s, 1 H)

14. 1-Benzyliden-2,3-dihydro-4,6-dimethoxy-3-oxo-1H-pyrrolo
[3,4-c] pyridin-7-carboxamid (32)



31 wird in überschüssige ätherische Diazomethan-Lösung eingetragen, der Abdampfrückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 69%. Gelbe Kristalle, Schmp. 320° C.

$C_{17}H_{15}N_3O_4$ (325,3) Ber.: C 62.76; H 4.65; N 12.91

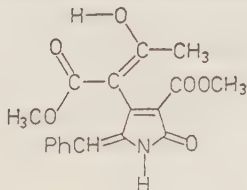
Gef.: C 61.83; H 4.82; N 12.55

UV: 360, 312, 238, 206 nm

IR: 3430 (NH_2); 3200 (NH); 2950 (CH); 1690, 1675 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,37 (s, 1 H, D_2O); 8,0 (s, 1 H, D_2O); 7,73 (s, 1 H, D_2O); 7,4 (s, 5 H); 4,0 (s, 6 H)

15. 5-Benzyliden-4-(2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-1-propenyl)-2-oxo-
3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (33)



Herstellung analog 20 aus 1,28 g (0,011 Mol) Acetessigsäuremethylester in Methanol. Ausbeute 0,93 g (27%).

Schwach gelb gefärbtes Pulver, Schmp. 175° C (aus Äthanol). Rote FeCl₃-Reaktion.

C₁₈H₁₇NO₆ (343,3)

Ber.: C 63.03; H 4.99; N 4.07

Gef.: C 63.62; H 5.10; N 3.85

UV:

359, 240 nm

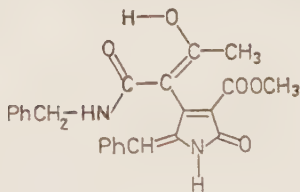
IR:

3460 - 3360 (OH, schwach); 3240 (NH); 2940 (CH); 1735, 1690 (C=O); 1650 (C=C) cm⁻¹

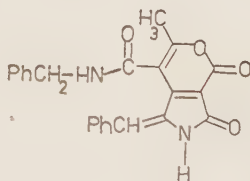
NMR (DMSO-d₆):

δ 13,0 (s, 1 H, D₂O); 10,53 (s, 1 H, D₂O); 7,54 (m, 5 H); 6,33 (s, 1 H); 3,7 (s, 3 H); 3,67 (s, 3 H); 1,9 (s, 3 H)

16. 5-Benzyliden-4-(2-hydroxy-1-N-benzylcarbamoyl-1-propenyl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (34) und 1-Benzyliden-2,3-dihydro-3,4-dioxo-6-methyl-1H,4H-pyrano [3,4-c] pyrrol-7-N-benzylcarboxamid (35a)



34



35a

Herstellung analog 20 aus 2,6 g (0,01 Mol) 10a und 2,10 g (0,011 Mol) N-Benzylacetoacetamid in Methanol, Reaktionszeit 4 Stunden. Die tiefrot gefärbte Reaktionslösung wird mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, filtriert und unter Eiskühlung mit 3 N HCl angesäuert. Das Rohprodukt, das 34 und 35a enthält, wird durch Umfällen aus Dimethylformamid mit Wasser vorgereinigt, dann durch Chromatographie über Kieselgel-Dickschichtplatten in die Bestandteile aufgetrennt; Rf 34: 0,51; Rf 35a: 0,21 (Standardlaufmittel).

34: Ausbeute 1,75 g (42%).

Gelbe Kristalle, Schmp. 195° C.

$C_{24}H_{22}N_2O_5$ (418,4) Ber.: C 68.89; H 5.29; N 6.69

Gef.: C 68.66; H 5.20; N 6.54

UV: 355, 245 nm

IR: 3420 (OH); 3200 (NH); 1700 - 1680 (C=O);
1640 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 15,83 (s, 1 H, D_2O); 10,5 (s, 1 H, D_2O);
7,65 (m) und 7,33 (m, zusammen 10 H); 6,33
(s, 1 H); 4,4 (d, 2 H); 3,73 (s, 3 H); 1,83 (s, 3H)

35a: Ausbeute 0,31 g (8%).

Schwach gelb gefärbtes Pulver, Schmp. 270° C.

$C_{23}H_{18}N_2O_4$ (386,4) Ber.: C 71.49; H 4.70; N 7.25

Gef.: C 72.12; H 4.82; N 7.99

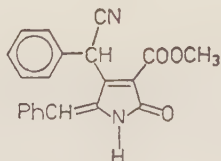
UV: 408, 320, 227 nm

IR: 3320 (NH); 1750, 1720, 1660, 1660 (C=O);
1640 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 14,2 (s, 1 H, D_2O); 10,8 (s, 1 H, D_2O); 7,63
und 7,36 (2 m, zusammen 10 H); 6,8 (s, 1 H);
4,8 (d, 2 H); 2,65 (s, 3 H)

MS (m/e): 386 (M^+ , 3%); 344 (62%); 327 (18%); 316 (21%);
 m^* 310,8; m^* 290,2; 211 (82%); 106 (56%);
91 (100%)

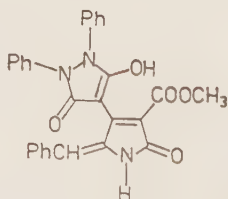
17. 5-Benzyliden-4-(cyano-phenyl-methyl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbon-
säuremethylester (36)



Die Herstellung erfolgt analog 20 aus 2,59 g (0,01 Mol) 10a und 1,37 g (0,011 Mol) Benzylcyanid; Reaktionsdauer 4 Tage. Das Salz wird in Methanol aufgelöst, die Lösung unter Eiskühlung bis zum Verschwinden der Rotfärbung mit 3 N HCl angesäuert und bis auf ein Volumen von 5 ml eingeeengt. Der entstandene Niederschlag wird aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute 1,48 g (43%). Gelbes, feinkristallines Pulver, Schmp. 260° C.

$C_{21}H_{16}N_2O_3$ (344,3)	Ber.: C 73.24; H 4.68; N 8.13
	Gef.: C 72.40; H 4.68; N 7.89
UV:	361, 206 nm
IR:	3200 (NH); 2960, 2900 (CH); 2250 (C≡N); 1750, 1710, 1665 (C=O); 1640, 1605, 1590 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):	δ 10,73 (s, 1 H, D_2O); 7,5 (s, 10 H); 6,74 (s, 1 H); 6,47 (s, 1 H, D_2O); 3,77 (s, 3 H)
MS (m/e):	344 (M^+ , 27%); 313 (48%); 312 (100%); 311 (40%); m^* 282,9; 284 (24%); 255 (23%); 235 (26%); 207 (18%)

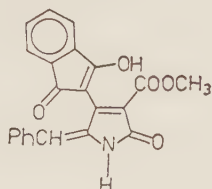
18. 5-Benzyliden-4-(N,N-diphenyl-5-hydroxy-3-oxo-3-pyrazolin-4-yl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (37)



Herstellung analog 24 aus 2,59 g (0,01 Mol) 10a und 2,77 g (0,011 Mol) 1,2-Diphenylpyrazolidin-3,5-dion, Reaktionsdauer 4 Tage bei 0° C. Die orangerote Salzfällung wird in einem Methanol-Wasser-Gemisch gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit 3 N HCl angesäuert. Ausbeute 0,52 g (11%). Gelbe Kristalle, Schmp. 335° C (aus Methanol). Rotbraune $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{28}H_{21}N_3O_5$ (479,4)	Ber.: C 70.14; H 4.41; N 8.76 Gef.: C 68.91; H 4.17; N 8.83
UV:	350, <u>250</u> nm
IR:	3670, 3420 (OH); 3170 (NH); 3070, 2970 (CH); 1725, 1665 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):	δ 10,1 (s, 1 H, D_2O); 7,34 (m, 15 H); 6,77 (s, 1 H); 3,66 (s, 3 H)

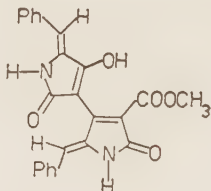
19. 5-Benzyliden-4-(3-hydroxy-1-oxo-inden-2-yl)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (38)



Herstellung analog 20 aus 1,6 g (0,011 Mol) Indandion und 2,59 g (0,01 Mol) 10a; Reaktionszeit 1 Stunde. Ausbeute 2,13 g (57%). Gelbe Kristalle, Zers. oberhalb 210° C (aus Acetonitril). Gelbrote $FeCl_3$ -Reaktion, rot löslich in NaOH.

$C_{22}H_{15}NO_5$ (373,3)	Ber.: C 70.77; H 4.05; N 3.75 Gef.: C 70.80; H 4.13; N 3.50
UV:	355, <u>242</u> nm
IR:	3670 - 3000 (OH, breit); 3450 (OH); 3220 (NH); 1760, 1740 - 1720, 1675 (C=O); 1640, 1600 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):	δ 10,33 (s, 0,4 H, D_2O); 8,66 (s, 0,6 H, D_2O); 8,14 (s) und 7,57 (s, zusammen 9 H); 6,87 (s) und 6,47 (s, zusammen 1 H); 5,74 (s, 0,4 H, D_2O); 3,63 (s, 1,8 H); 3,33 (s, 1,2 H)

20. 5-Benzyliden-4-(5-benzyliden-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-
2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (39)



Herstellung analog 24 aus 2,07 g (0,011 Mol) 15 und 2,59 g (0,01 Mol) 10a, jedoch unter Verwendung von Kalium zur Salzbildung und Erwärmen der Reaktionslösung, bis eine dunkelrote Färbung auftritt; Reaktionsdauer 3 Tage bei Raumtemperatur. Danach wird die doppelte Menge Wasser zugegeben, filtriert und unter Eiskühlung mit 3 N HCl angesäuert. Der amorphe Niederschlag wird zuerst mit wenig Acetonitril angerührt, abgesaugt und schließlich aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 0,99 g (24%).

Orangegelbes Pulver, Schmp. 280° C. Braunrote FeCl₃-Reaktion.

C₂₄H₁₈N₂O₅ (414,4) Ber.: C 69.56; H 4.38; N 6.76

Gef.: C 69.57; H 4.38; N 6.80

UV: 346, 305, 219 nm

IR: 3450 (OH); 3220 (NH); 1720, 1690 (C=O); 1635 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 10,6 (s, 1 H, D₂O); 10,0 (s, 1 H, D₂O); 7,46 (m, 11 H, 1 H : D₂O); 6,5 (s, 1 H); 6,3 (s, 1 H); 3,7 (s, 3 H)

21. 5-Benzyliden-4-(5-benzyliden-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-
2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (40)

39 wird in überschüssige ätherische Diazomethanolösung eingetragen, der Abdampfrückstand mit wenig Aceton versetzt. 40 fällt als gelbes

Pulver, Schmp. 265° C, aus. Ausbeute 82%.

C₂₅H₂₀N₂O₅ (428,4)

Ber.: C 70.08; H 4.71; N 6.53

Gef.: C 69.79; H 4.87; N 6.48

UV:

368, 322, 219 nm

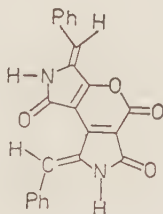
IR:

3230 (NH); 2950 (CH); 1720, 1700, 1680 (C=O);
1650 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆):

δ 10,8 (s, 1 H, D₂O); 10,2 (s, 1 H, D₂O); 7,5
(m, 10 H); 6,4 (s, 1 H); 6,3 (s, 1 H); 3,9
(s, 3 H); 3,73 (s, 3 H)

22. 1,6-Dibenzyliden-1H,4H,6H-pyrano- [3,4-c:5,6-c'] -dipyrrol-
3,4,8-trion (41)



1,15 g (0,003 Mol) 40 werden in einem Gemisch aus 30 ml Phosphor-
säure (85%) und 10 g Phosphorpentoxyd 30 Minuten auf 60° C erhitzt.
Die erkaltete Lösung wird in 100 ml Eiswasser eingegossen, der er-
haltene Niederschlag mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Essig-
säure umkristallisiert. Ausbeute 0,33 g (29%).
Gelbes Pulver, Zers. ab 310° C.

C₂₃H₁₄N₂O₄ (382,3)

Ber.: C 72.26; H 3.68; N 7.33

Gef.: C 72.02; H 3.68; N 7.33

UV:

408, 315, 219 nm

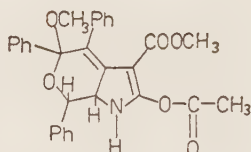
IR:

3200 (NH); 1780, 1680 (C=O); 1640, 1620
(C=C) cm⁻¹

NMR (Pyridin- d_5): δ 8,76 (s, 1 n H, D_2O); 8,0 (m) und 7,46 (m, zusammen 13 H); 6,94 (s, 1 H)

MS (m/e): 382 (M^+ , 100%); 356 (13%); 355 (13%); 338 (14%); 326 (13%); 236 (29%); 209 (25%); 153 (43%); 126 (26%); 117 (33%); 90 (35%)

23. 2-Acetoxy-5-methoxy-4,5,7-triphenyl-7,7a-dihydro-1H,5H-pyrano
[3,4-b] pyrrol-3-carbonsäuremethylester (42)



Zunächst werden in gleicher Weise wie für 20 beschrieben 2,59 g (0,01 Mol) 10a mit 2,15 g (0,011 Mol) 2-Phenyl-acetophenon zur Reaktion gebracht. Der entstandene Niederschlag wird in Methanol gelöst und das rohe 42 mit 3 N HCl ausgefällt. Das Rohprodukt wird in Essigsäure aufgenommen, kurze Zeit im Sieden gehalten und die noch heiße Lösung filtriert. Ausbeute 2,39 g (48%). Farblose Kristalle, Schmp. 293 $^{\circ}$ C (aus Essigsäure).

$C_{30}H_{27}NO_6$ (497,5) Ber.: C 72.42; H 5.47; N 2.82

Gef.: C 72.43; H 5.45; N 2.84

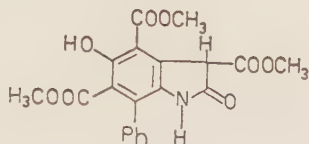
UV: 236 nm

IR: 3210 (NH); 3080, 2950 (CH); 1740, 1720 (C=O); 1690 (Aromat); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 8,93 (s, 1 H); 8,23 (m), 7,6 (m) und 7,14 (m, zusammen 15 H); 5,63 (d, 1 H, $J = 12$ Hz); 4,64 (d, 1 H, $J = 12$ Hz); 3,97 (s, 3 H); 3,57 (s, 3 H); 2,7 (s, 3 H)

MS (m/e): 498 ($M^+ + 1$, 3%); 497 (M^+ , 3%); 483 (5%); 420 (10%); 347 (21%); 303 (62%); 214 (100%); 200 (98%); 180 (65%); 168 (92%); 105 (92%);

24. 5-Hydroxy-7-phenyl-oxindol-3,4,6-tricarbonsäuremethylester (43)

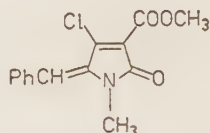


Herstellung analog 24 aus 2,59 g (0,01 Mol) 10a, 0,59 g (0,011 Mol) Natriummethylat und 2,22 g (0,011 Mol) Acetondicarbonsäuredimethylester, jedoch wird die Reaktionslösung 1 Stunde auf 80° C und für zwei Stunden auf 120° C erhitzt. Die Lösung wird mit 10 ml Dimethoxyäthan verdünnt und durch Zusatz von Äther ein dunkelbrauner, an der Luft zerfließender Niederschlag ausgefällt, dessen wäßrige Lösung beim Ansäuern mit 3 N HCl eine amorphe Fällung liefert. Durch Anreiben mit wenig Methanol läßt sich daraus ein braunes Pulver erhalten. Ausbeute 0,56 g (14%).

Braune Kristalle, Schmp. 208° C (aus Methanol). Dunkelgrüne FeCl₃-Reaktion.

C ₂₀ H ₁₇ NO ₈ (399,3)	Ber.: C 60.15; H 4.29; N 3.51
	Gef.: C 60.80; H 4.29; N 3.66
UV:	350, <u>262</u> nm
IR:	3150 (NH); 2850, 2825 (CH); 1730, 1710, 1680 (C=O); 1620 (C=C) cm ⁻¹
NMR (DMF-d ₆):	δ 10,76 (s, 1 H, D ₂ O); 10,56 (s, 1 H, D ₂ O); 7,27 (s, 5 H); 4,97 (s, 1 H, D ₂ O); 4,0 (s, 3 H); 3,8 (s, 3 H)
MS (m/e):	399 (M ⁺ , 33%); 267 (54%); 336 (33%); 335 (93%); 277 (44%); 113 (100%); 168 (26%); 144 (41%); 117 (91%); 90 (47%); 77 (53%)

25. 5-Benzyliden-4-chlor-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-
methylester (44)



1,50 g (0,005 Mol) Kalium-Salz von 10f werden staubtrocken in 10 ml trockenem Dimethylformamid suspendiert und eine Lösung von 1 g (0,009 Mol) Thionylchlorid in 10 ml Dimethylformamid zugegeben. Das Gemisch wird eine Stunde auf 80° C erhitzt und nach dem Erkalten in Eiswasser eingerührt. Ausbeute 0,79 g (57%).

Orangegelbe Kristallnadeln, Schmp. 124° C (aus Methanol).

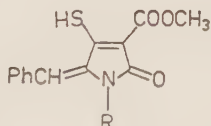
$C_{14}H_{12}ClNO_3$	(277,7)	Ber.: C 60.55; H 4.36; N 5.06
		Gef.: C 60.51; H 4.46; N 5.05
UV:		<u>353</u> , 244, 213 nm
IR:		1730, 1680 (C=O); 1620 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):		δ 7,44 (s, 5 H); 6,98 (s, 1 H); 3,83 (s, 3 H); 2,67 (s, 3 H)
MS (m/e):		279 ($M^+ + 2$, 25%); 278 ($M^+ + 1$, 65%); 277 (M^+ , 55%); 276 ($M^+ - 2$, 100%); 219 (65%); 210 (87%); 154 (62%); 116 (70%)

26. 1-Benzoyl-5-benzyliden-4-chlor-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-
methylester (45)

1,95 g (0,005 Mol) Kalium-Salz der 5-Benzyliden-1-N-benzoyl-3-carbo-methoxy-tetramsäure ²⁹⁾ werden in gleicher Weise wie bei 44 beschrieben mit Thionylchlorid in Dimethylformamid chloriert. Ausbeute 1,05 g (57%). Braungelbe Kristallnadeln, Schmp. 136° C (aus Äthanol).

$C_{20}H_{14}ClNO_4$	(367,7)	Ber.: C 65.32; H 3.84; N 3.81 Gef.: C 65.56; H 4.03; N 3.78
UV:		354, 243, 217 nm
IR:		1730, 1700 (C=O); 1620, 1600 (C=C); 730 (C-Cl) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):		δ 7,57 (m, 11 H); 3,97 (s, 3 H)
MS (m/e):		369 ($M^+ + 2$, 5%); 368 ($M^+ + 1$, 20%); 367 (M^+ , 12%); 366 ($M^+ - 1$, 51%); 262 (59%); 229 (45%); 139 (61%); 105 (75%); 104 (97%); 76 (100%)

27. 5-Benzyliden-4-merkapto-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (46)



7,8 g (0,03 Mol) 10a und 3,7 g Natriumhydrogensulfid $\cdot$ 1 H_2O , 70% (= 0,035 Mol NaSH) werden in 80 ml trockenem Methanol unter Stickstoffbegasung gerührt. Der Salzniederschlag wird, ebenfalls unter N_2 -Begasung, abgenutscht. Die Lösung des roten Salzes in der ausreichenden Menge Wasser wird mit 10% Methanol versetzt und unter Eiskühlung mit 3 N HCl angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird unter N_2 -Begasung abgenutscht, mehrmals mit Eiswasser und zweimal mit kaltem Methanol gewaschen. Ausbeute 4,86 g (62%). Gelbe Kristalle, Schmp. $210^{\circ}C$.

$C_{13}H_{11}NO_3S$	(261,2)	Ber.: C 59.76; H 4.24; N 5.36 Gef.: C 59.59; H 4.24; N 5.39
UV:		345, 234 nm
IR:		3220 (NH); 2440 (SH); 1700, 1660 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):		δ 10,88 (NH); 753 (m, 6 H und 1 H, D_2O); 3,7 (s, 3 H)

MS (m/e): 261 (M^+ , 9%); 260 (21%); 228 (30%); 168 (42%); 141 (50%); 115 (72%); 77 (100%); 43 (98%)

28. 5-Benzyliden-4-methylthio-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (47)

46 wird in ätherische Diazomethan-Lösung eingetragen. Nach dem Eindampfen der Lösung hinterbleiben gelbe Kristalle, Schmp. 146°C (aus Methanol). Ausbeute prakt. quantitativ.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (275,3) Ber.: C 61.08; H 4.76; N 5.09
 Gef.: C 60.97; H 4.73; N 5.02
 UV: 345, 234 nm
 IR: 3200 (NH); 1710 - 1690 (C=O); 1630 (C=C) cm^{-1}
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10,53 (s, 1 H, D_2O); 7,53 (m, 5 H); 6,6 (s, 1 H); 3,83 (s, OCH_3); 2,53 (s, SCH_3)
 MS (m/e): 275 (M^+ , 37%); 274 (91%); 243 (100%); 228 (70%); 210 (69%); 182 (50%); 117 (45%); 105 (52%); 104 (52%); 104 (52%); 90 (50%); 43 (80%)

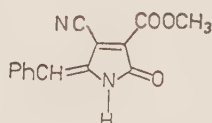
29. 4-Äthylthio-5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (48)

Herstellung analog 47 mit ätherischer Diazoäthan-Lösung. Ausbeute 70%. Gelbe Kristalle, Schmp. 143°C (aus Methanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (289,3) Ber.: C 62.26; H 5.22; N 4.84
 Gef.: C 62.13; H 4.97; N 4.92
 UV: 347, 232 nm
 IR: 3200 (NH); 1710, 1680 (C=O); 1630 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,6 (s, 1 H, D_2O); 7,57 (m, 5 H); 6,7 (s, 1 H); 3,87 (s, 3 H); 3,1 (q, 2 H); 1,23 (t, 3 H)

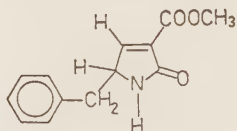
30. 5-Benzyliden-4-cyano-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (49)



1,1 g (0,004 Mol) 10b werden in 40 ml trockenem Methanol mit 0,33 g (0,005 Mol) Kaliumcyanid 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die filtrierte Lösung wird unter Eiskühlung mit 3 N HCl angesäuert. Der grünbraune amorphe Niederschlag wird zweimal aus Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute 0,28 g (28%). Grüngelbe Nadeln, Schmp. 245° C.

$C_{14}H_{10}N_2O_3$ (254,2) Ber.: C 66.15; H 3.97; N 11.02
 Gef.: C 65.99; H 4.02; N 11.05
 UV: 405, 288, 240 nm
 IR: 3180 (NH); 2230 (C≡N); 1715, 1695 (C=O); 1625 (C=C) cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6): δ 11,5 (s, 1 H, D_2O); 7,75 (m, 2 H); 7,45 (m, 3 H); 6,61 (s, 1 H); 3,85 (s, 3 H)
 MS (m/e): 254 (M^+ , 100%); 223 (52%); 196 (68%); m^* 172,2; 168 (30%); 117 (80%); 90 (49%)

31. 5-Benzyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (51)

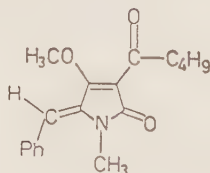


0,52 g (0,002 Mol) 10a werden in Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,15 g (0,004 Mol) Natriumborhydrid 10 Minuten auf 40° C erwärmt, und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die unter Eiskühlung vorsichtig angesäuerte Lösung wird dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformextrakte über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der Abdampfrückstand wird mit wenig Äther aufgenommen; das Produkt kristallisiert bei -15° C in weissen Kristallen vom Schmp. 145° C. Ausbeute 0,03 g (6%).

C₁₃H₁₃NO₃ (231,2)

UV: 222 nm
 IR: 3200 (NH); 1740, 1700 (C=O); 1660 (C=C) cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆): δ 10,4 (s, 1 H, D₂O); 7,27 (m, 5 H); 5,47 (s, 1 H); 3,85 und 3,6 (q, 1 H); 3,7 (s, 3 H); 3,19 (m, 2 H);
 MS (m/e): 231 (M⁺, 98%); 200 (75%); 173 (37%); 143 (61%); 128 (68%); 118 (72%); 116 (72%); 91 (52%)

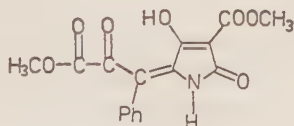
32. 5-Benzyliden-4-methoxy-3-pentanoyl-3-pyrrolin-2-on (52)



In eine Lösung von 0,55 g (0,002 Mol) 10e in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran werden bei -80°C und unter N_2 -Begasung 2,3 ml einer Suspension von n-Butyllithium in Hexan (20%) eingespritzt. Man läßt auf $+10^{\circ}\text{C}$ kommen, verseift nach 30 Minuten Reaktionszeit das Gemisch mit 2 ml Wasser und schüttelt mit Äther aus. Die organische Phase wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein zäher Rückstand, der mit Chloroform/Aceton gelöst und mittels einer Fertigsäule (Merck) gereinigt wird. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein grüner Rückstand, der aus Isopropanol umkristallisiert wird. Ausbeute 0,03 g (5%). Gelbgrüne Nadeln, Schmp. 120°C .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	(299,3)	Ber.: C 72.21; H 7.07; N 4.67 Gef.: C 70.14; H 6.39; N 4.62
UV:		344, 220 nm
IR:		2970 (CH); 1720, 1680 (C=O); 1638, 1600 (C=C) cm^{-1}
NMR (CDCl_3):		δ 7,4 (s, 5 H); 6,69 (s, 1 H); 3,94 (s, 3 H); 2,9 (s, 5 H); 1,6 (m) und 1,0 (m, zusammen 7H)
MS (m/e):		299 (M^+ , 46%); 267 (36%); 225 (65%); 223 (42%); 176 (17%); 43 (100%)

33. 4-Hydroxy-5-(α -methoxalyl-benzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (53)

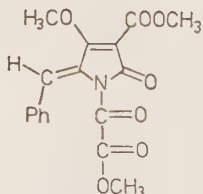


0,49 g (0,002 Mol) 9a werden in 5 ml Oxalylchlorid gelöst und 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Über Nacht fällt ein gelber Niederschlag aus, der abgesaugt und in MeOH (heftige Reaktion) gelöst wird.

Beim Erkalten erhält man hellgelbe Kristalle, Schmp. 185°C (aus Essigsäure). Ausbeute 0,22 g (34%).

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_7$	(331,2)	Ber.: C 58.01; H 3.95; N 4.23
		Gef.: C 57.91; H 3.93; N 4.13
UV:		295, 258, 223 nm
IR:		3445 (OH); 3075, 3040 (OH,NH); 1745, 1700, 1670 (C=O); 1625, 1600 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):		δ 8,56 (s, 1 H, D_2O); 7,50 (m, 5 H); 3,97 (s, 6 H)
MS (m/e):		331 (M^+ , 20%); 298 (64%); m^* 268,2; 271 (22%); m^* 246,4; 227 (39%); m^* 190,1; 172 (20%); 144 (30%); 117 (41%); 116 (100%)

34. 5-Benzyliden-1-methoxalyl-4-methoxy-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (54)

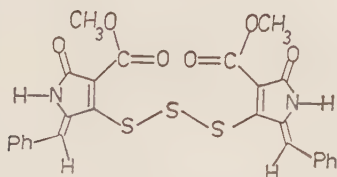


0,52 g (0,002 Mol) 10a werden in 2 ml Oxalylchlorid 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach 48 Stunden wird überschüssiges Oxalylchlorid unter Zusatz von Äther am Rotavapor abgezogen und der Rückstand unter Eiskühlung mit 2 ml Methanol versetzt. Aus der Lösung kristallisiert 54 in gelben Nadeln vom Schmp. 160°C aus. Ausbeute 0,02 g (3%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_7$	(345,3)	Ber.: C 59.13; H 4.37; N 4.05
		Gef.: C 59.66; H 3.83; N 3.79

UV:	323, 267, 221 nm
IR:	3020, 2970 (CH); 1765, 1715 (C=O); 1650, 1610 (C=C) cm^{-1}
MS (m/e):	345 (M^+ , 55%); 318 (8%); 315 (17%); m^* 293,1; 287 (8%); 260 (25%); 255 (40%); 227 (100%); m^* 226,5; 72 (25%)

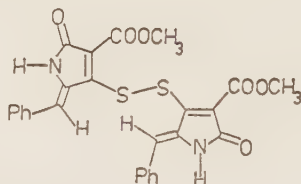
35. 4,4'-Trithio-bis-(5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester) (55)



Zu einer Lösung von 1,3 g (0,005 Mol) 46 in 30 ml trockenem Dioxan wird langsam eine Lösung von 0,52 g (0,005 Mol) Dichlorsulfan in 5 ml trockenem Dioxan zugetropft. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgetrennt. Ausbeute 0,94 g (34%). Gelbrotes Pulver, Schmp. 213°C (aus Ameisensäure / Essigsäure).

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$ (552,6)	Ber.: C 56.50; H 3.65; N 5.07 Gef.: C 56.40; H 3.76; N 5.06
UV (DMF- d_6):	408, <u>270</u> nm
IR:	3180 (NH); 1720, 1680 (C=O); 1620 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):	δ 10,87 (s, 1 H); 7,52 (m, 10 H); 6,78 (s, 2 H); 3,68 (s, 6 H)
MS (m/e):	552 (M^+ , 0%); 292 (30%); 291 (48%); 260 (52%); 228 (80%); 160 (60%); 128 (54%); 121 (54%); 64 (100%)

36. 4,4'-Dithio-bis-(5-benzyliden-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester) (56)



a) Zu einer Lösung von 1,3 g (0,005 Mol) 46 in 20 ml Essigsäure wird bei Raumtemperatur 0,1 N Jodlösung zugetropft, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Auf Zusatz von Wasser fällt das Disulfid aus. Ausbeute 1,09 g (84%).

b) 1,3 g (0,005 Mol) 46 werden in 20 ml Eisessig gelöst, mit 5 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und eine halbe Stunde auf 70° C erhitzt. Nach Zusatz von Wasser fällt 72 aus. Ausbeute 1,02 g (79%).

Zitronengelbe Kristalle, Schmp. 225° C (aus Ameisensäure).

$C_{26}H_{20}N_2O_6S_2$ (520,5) Ber.: C 59.99; H 3.87; N 5.38

Gef.: C 60.33; H 4.00; N 5.15

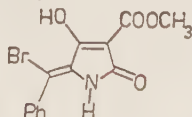
UV (DMSO): 353, 223 nm

IR: 3200 (NH); 1740, 1680 (C=O); 1620 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,87 (s, 2 H, D_2O); 7,50 (m, 10 H); 6,78 (s, 2 H); 3,68 (s, 6 H)

MS (m/e): 520 (M^+ , 0%); 291 (78%); 261 (78%); 260 (82%); 233 (71%); 229 (85%); 228 (100%); 121 (79%); 44 (83%)

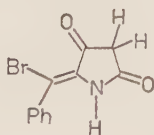
37. 5-(α -Brombenzyliden)-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (57)



2,59 g (0,01 Mol) 10a werden in 20 ml Eisessig gelöst und bei 35 - 40° C tropfenweise mit 0,88 g (0,011 Mol) Brom in ca. 3 ml Eisessig versetzt. Die Lösung wird noch eine Stunde bei 35 - 40° C gehalten und über Nacht stehen gelassen. Durch Zusatz von Wasser fällt ein schmieriger Niederschlag an, der mit etwas Methanol versetzt das Rohprodukt liefert. Ausbeute 1,10 g (34%). Gelbgefärbtes Pulver, Schmp. 210° C (aus Eisessig). Braune FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₀BrNO₄ (324,1) Ber.: C 48.17; H 3.11; N 4.32
 Gef.: C 48.11; H 3.10; N 4.35
 UV: 295, 230 nm
 IR: 3600 - 3050 (breit), 3300 (OH,NH); 1760, 1740, 1720 (C=O); 1660, 1640 (C=C) cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆): δ 10,66 (s,1 H); 9,73 (s,1 H); 7,4 (s,5 H); 3,67 (s,3 H)

38. 5-(α -Brombenzyliden)-pyrrolidin-2,4-dion (58)

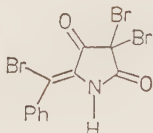


Zur heißen Lösung von 2,45 g (0,01 Mol) 9a in 20 ml Eisessig werden 1,6 g (0,02 Mol) Brom in wenig Eisessig zugetropft. Die Lösung wird 15 Minuten bei 35 - 40° C gehalten und 24 Stunden stehengelassen. Auf Zusatz von Wasser fällt ein Niederschlag aus, der mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert wird. Ausbeute 0,45 g (17%). Schwach gelbgefärbte Kristalle, Schmp. 194° C.

C₁₈H₈BrNO₂ (266,1) Ber.: C 49.65; H 3.03; N 5.26
 Gef.: C 49.41; H 3.27; N 5.03

UV: 282, 220 nm
 IR: 3475 (OH), 3200 (NH); 1778, 1720 (C=O);
 1630 (C=C) cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6): δ 11,4 (s, 0,8 H, D_2O); 10,67 (s, 1 H, D_2O);
 9,18 (s, 0,8 H, D_2O); 7,37 (s, 9 H); 5,03
 (d, 0,8 H, D_2O); 3,25 (s, 2 H, D_2O)

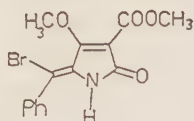
39. 5-Benzyliden-3-dibrom-pyrrolidin-2,4-dion (59)



2,45 g (0,01 Mol) 9a werden in der bei 100° C gerade ausreichenden
 Menge Eisessig gelöst. Dazu tropft man 1,6 g (0,02 Mol) Brom und
 läßt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Aufarbeitung analog 57.
 Ausbeute 0,8 g (19%).
 Rote Kristalle, Schmp. 190° C (aus Methanol).

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Br}_3\text{NO}_2$ (423,9) Ber.: C 31.77; H 1.43; N 3.31; Br 56.55
 Gef.: C 30.90; H 1.56; N 4.18; Br 56.68
 UV: 276, 220 nm
 IR: 3175 (NH); 3088 (CH); 1770, 1725 (C=O);
 1615 (C=C) cm^{-1}
 NMR (DMSO-d_6): δ 11,58 (s, 1 H, D_2O); 7,43 (s, 5 H)
 MS (m/e): 426 ($\text{M}^+ + 3$, 20%); 424 ($\text{M}^+ + 1$, 50%); 422
 ($\text{M}^+ - 1$, 50%); 420 ($\text{M}^+ - 3$, 20%); 344, 343
 (54%); 342 (60%); 341, 340 (54%); 266, 265
 (63%); 264 (82%); 263, 262 (63%); 196, 194
 (75%); 184 (77%); 169, 167 (59%); 89 (100%)

40. 5-(α -Brombenzyliden)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (60)



a) 1,18 g (0,02 Mol) getrocknetes Acetamid werden unter leichtem Erwärmen in 30 ml trockenem Essigester gelöst, 2,59 g (0,01 Mol) 10a zugegeben und langsam eine Lösung von 1,6 g Brom in 10 ml trockenem Essigester zugetropft. Danach wird ggf. noch so viel Brom zugegeben, bis mit KJ-Stärkelösung gerade ein Brom-Überschuß nachzuweisen ist. Nach einer halben Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden Lösung und Niederschlag getrennt und aufgearbeitet: Der Niederschlag löst sich z.T. in Wasser, ungelöst bleibt dabei 60, das mit wechselnden Mengen 61 verunreinigt ist. Die Lösung wird dreimal mit kaltem Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand besteht aus weitgehend reinem 60. Ausbeute 5,5 g (80%) (wird nur bei strengem Ausschluß von Feuchtigkeit erreicht, anderenfalls entsteht vermehrt 61).

b) Aus 61: 0,67 g (0,002 Mol) 61 werden in der bei Siedetemperatur ausreichenden Mengen Eisessig gelöst und tropfenweise mit 3 ml konz. H_2SO_4 versetzt. Diese Lösung läßt man 10 Minuten bei Siedetemperatur und gießt nach dem Abkühlen auf Eis. 60 fällt nahezu analysenrein aus. Ausbeute 0,55 g (82%).
Hellgelbe Kristalle, Schmp. $186^{\circ}C$ (aus Essigester).

$C_{14}H_{12}BrNO_4$ (338,1) Ber.: C 49.65; H 3.57; N 4.14; Br 23.62
Gef.: C 49.54; H 3.78; N 4.05; Br 22.81

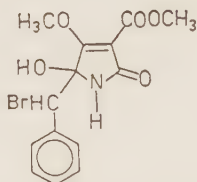
UV: 307, 212 nm

IR: 3170 (NH); 3040, 2940 (CH); 1735, 1685 (C=O);
1655, 1605 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,0 (s, 1 H, D_2O); 7,42 (s, 5 H); 3,75 (s, 3 H);

(CDCl ₃):	δ 8,07 (s, 1 H, D ₂ O); 7,42 (s, 5 H); 3,88 (s, 3 H); 3,75 (s, 3 H)
MS (m/e):	339 (M ⁺ +1, 13%); 338 (M ⁺ , 3%); 337 (M ⁺ -1, 13%); 149 (16%); 105 (18%); 83 (14%); 71 (18%); 69 (16%); 59 (22%); 58 (40%); 57 (26%); 43 (100%)

41. 5-(α-Brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (61)

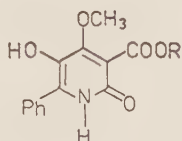


Die Herstellung erfolgt analog 60, es wird jedoch nicht unter Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet. Die Hauptmenge von 61 ist im entstandenen Niederschlag zu finden. Durch fraktioniertes Einengen der Essigester-Lösung läßt sich die schwerer lösliche Verbindung 61 von 60 trennen. Ausbeute bis zu 1,28 g (36%).
 Farblose Kristalle, Schmp. 221° C (aus Methanol/DMSO).

C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₅ (356,1)	Ber.: C 47.21; H 3.96; N 3.93; Br 22.43 Gef.: C 47.21; H 4.08; N 3.93; Br 21.27
UV:	267, 260, <u>223</u> nm
IR:	3380, 3310 (NH ₂); 1720, 1700 (C=O); 1640, 1600 (C=C) cm ⁻¹
NMR (DMSO-d ₆):	δ 8,57 (s, 1 H, D ₂ O); 7,33 (m, 5 H); 7,0 (s, 1 H, D ₂ O); 5,27 (s, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 3,56 (s, 3 H)
(CF ₃ COOH):	δ 8,23 (s, 2 H); 7,86 (s, 0,5 H); 7,37 (s, 7,5 H); 5,4 (s, 1 H); 5,2 (s, 0,5 H); 4,43 (s, 1,5 H); 4,2 (s, 3 H); 4,03 (s, 1 H); 3,83 (s, 3 H)

MS (m/e): 357 ($M^+ + 1$, 2%); 356 (M^+ , 0%); 355 ($M^+ - 1$, 2%); 339 (65%); 337 (65%); 325 (32%); 323 (32%); 186 (96%); 171 (83%); 169 (83%); 127 (100%); 89, 90, 91 (93%)

42. 5-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-2-pyridon-3-carbonsäuremethyl-
ester (64) und 5-Hydroxy-4-methoxy-6-phenyl-2-pyridon-3-car-
bonsäure (65)



64 R = CH₃

65 R = H

1,07 g (0,003 Mol) 60 werden in 10 ml Wasser suspendiert und mit 10 ml kalter 3 N NaOH versetzt. Die rote Lösung wird unter Eiskühlung mit 3 N HCl bis pH 2 angesäuert und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die getrockneten Chloroformauszüge werden auf ein Drittel eingengt. 65 fällt weitgehend rein aus. Der Abdampfrückstand besteht aus 64.

64: Ausbeute 0,23 g (28%). Gelbe Kristalle, Schmp. 209° C (aus Methanol). Grüne FeCl₃-Reaktion; löslich in NaOH unter Gelbfärbung. Gibt man zur schwach essigsäuren wäßrigen Suspension von 64 einige Tropfen sehr verdünnter Kaliumhexacyanoferrat(III)-Lösung und fügt nach kurzer Zeit einige Tropfen Kupfer(II)sulfat-Lösung zu, so fällt rotes Kupferoxid aus.

C₁₄H₁₃NO₅ (275,2) Ber.: C 61.08; H 4.76; N 5.09
Gef.: C 60.82; H 4.63; N 5.25

UV: 336, 228 nm
+ NaOH: 385, 228 nm
+ HCl: 333, 228 nm

IR: 3400 - 2800 (breit, OH); 3120 (OH); 2940 (CH); 1720 (C=O); 1610 (C=N) cm⁻¹

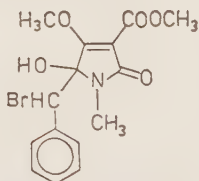
NMR (DMSO- d_6): δ 7,58 (m, 5 H und 2 H, D_2O); 3,92 (s, 3 H);
3,82 (s, 3 H)
MS (m/e): 275 (M^+ , 36%); 243 (28%); 149 (27%); 106
(50%); 85 (36%); 83 (45%); 77 (45%); 71
(52%); 69 (68%); 57 (86%); 43 (100%)

65: Ausbeute 0,12 g (16%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. $226^{\circ}C$ (aus Methanol). Braunrote $FeCl_3$ -Reaktion, löslich in NaOH unter Gelbfärbung, löslich in $NaHCO_3$ -Lösung.

$C_{13}H_{11}NO_5$ (261,2)

UV: 342, 227 nm
IR: 3630, 3380 (OH); 3200 (NH); 3120, 3020 (OH);
2920 (CH); 1705 (C=O); 1620 (C=N) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6): δ 8,6 (s, breit, 1 H, D_2O); 7,62 (m, 5 H);
4,06 (s, 3 H)
MS (m/e): 261 (M^+ , 56 %); 243 (42%); m^* 226,2; 208
(36%); 185 (18%); 104 (100%); 77 (45%)

43. 5-(α -Brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (66)



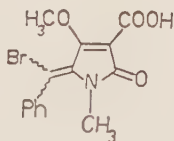
Die Herstellung erfolgt analog 61 aus 2,75 g (0,01 Mol) 10e und 1,6 g (0,011 Mol) Brom in nicht getrocknetem Essigester. Ausbeute 1,07 g (29%). Farblose Kristalle, Schmp. $168^{\circ}C$ (aus Methanol).

$C_{14}H_{16}BrNO_5$ (370,2)

Ber.: C 48.66; H 4.35; N 3.78
Gef.: C 48.33; H 4.22; N 3.67

UV:	267, 262, <u>227</u> nm
IR:	3220 (NH); 2950 (CH); 1730, 1675 (C=O) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):	δ 7,35 (s, 5 H); 7,25 (s, 1 H, D_2O); 5,38 (s, 1 H); 3,82 (s, 3 H); 3,62 (s, 3 H); 3,0 (s, 3 H)
MS (m/e):	371 ($\text{M}^+ + 1$, 3%); 369 ($\text{M}^+ - 1$, 3%); 200 (73%); 168 (100%); 90 (22%); 83 (19%); 72 (28%); 59 (22%)

44. 5-(α -Brombenzyliden)-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure, Z- und E-Isomerengemisch (67)

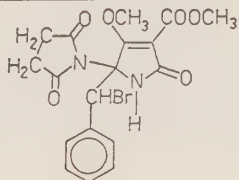


Herstellung durch säurekatalysierte Dehydratisierung aus 0,74 g (0,005 Mol) 66 wie bei 60 unter b) beschrieben. Ausbeute 0,22 g (13%). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 195°C (aus Methanol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ (338,1)

NMR (DMSO- d_6): δ 13,33 (s, 1 H, D_2O); 7,38 (s, 5 H); 3,83 (s, 3 H); 3,60 und 3,57 (3H)

45. 5-(α -Brombenzyl)-4-methoxy-2-oxo-5-(pyrrolidin-2,5-dion-1-yl)-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (68)

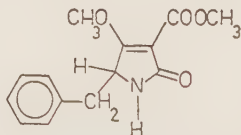


0,51 g (0,002 Mol) 10a werden in 20 ml trockenem Chloroform unter Zusatz von 0,53 g (0,003 Mol) N-Bromacetamid und 0,01 g Azo-bis-isobutyronitril solange zum Sieden erhitzt, bis die Reaktionsmischung ohne Wärmezufuhr weiter siedet. Nach Abklingen der Reaktion wird der Niederschlag abgetrennt und mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Ausbeute 0,43 g (50%).

Farblose Kristalle, Schmp. 168⁰ C (aus Methanol).

$C_{18}H_{17}BrN_2O_6$ (437,2)	Ber.: C 49.44; H 3.91; N 6.40
	Gef.: C 49.78; H 3.86; N 6.40
UV:	222 nm
IR:	3200 (NH); 3090, 3000, 3940 (CH); 1815, 1775 und 1745 (Schulter), 1730 - 1690 (breit, C=O); 1645 (CH) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):	δ 8,93 (s, 1 H, D_2O); 7,42 (m, 5 H); 6,57 (s, 1 H); 3,98 (s, 3 H); 3,62 (s, 3 H); 2,77 (s, 4 H)
MS (m/e):	438 ($M^+ + 1$, 2%); 436 ($M^+ - 1$, 2%); 339 (25%); 337 (25%); 267 (25%); 259 (100%); 228 (41%); 226 (53%); 213 (18%); 200 (24%); 99 (41%)

46. 5-Benzyl-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethyl-
ester (69)

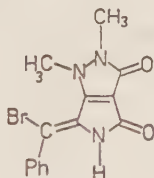


1,03 g (0,004 Mol) 10a werden in 10 ml Essigsäure gelöst und unter Zusatz von 0,1 g Palladium/Kohle 10% bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert, bis ein Verbrauch von 89 ml Wasserstoff angezeigt wird. Die Reaktion wird abgebrochen, der Katalysator abfiltriert

und bis auf ein Volumen von 2 ml eingeeengt. Bei -5°C kristallisiert 69 in Form weißer Kristalle, Schmp. 90°C , aus. Ausbeute 0,21 g (20%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$	(261,2)	Ber.: C 64.35; H 5.78; N 5.36 Gef.: C 64.25; H 5.93; N 5.25
UV:	217 nm	
IR:	3340, 3280 (NH); 2950 (CH); 1720, 1690 (C=O); 1620, 1610 (C=C) cm^{-1}	
NMR (CDCl_3):	δ 7,3 (s, 5 H); 6,3 (s, 1 H, D_2O); 4,23 (q) und 4,13 (s, zusammen 4 H); 2,94 (m, 2 H)	
MS (m/e):	261 (M^+ , 70%); 170 (78%); 154 (51%); 139 (65%); 91 (100%); 77 (74%); 59 (68%)	

47. 6-(α -Brombenzyliden)-1,2-dimethyl-2,3,5,6-tetrahydro-1H,4H-pyrrolo [3,4-c] pyrazol-3,4-dion (70)

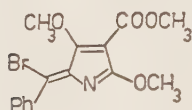


0,67 g (0,002 Mol) 60 werden in 3,0 ml trockenem Methanol mit 0,53 g (0,004 Mol) N,N'-Dimethylhydrazindihydrochlorid und 0,5 ml Piperidin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach 12 Stunden wird der entstandene Niederschlag abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,25 g (38%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 180°C .

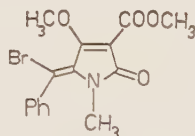
$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$	(334,1)	Ber.: C 50.32; H 3.62; N 12.57; Br 23.91 Gef.: C 51.11; H 3.68; N 12.65; Br 24.29
UV:	301, 222 nm	
IR:	3180 (NH); 3070 (CH); 1720 - 1680 (C=O); 1640 (CH) cm^{-1}	

NMR (DMSO- d_6): δ 9,58 (s, 1 H, D_2O); 7,58 (s, 5 H); 3,18 (s, 3 H); 2,40 (s, 3 H)
 MS (m/e): 335 ($M^+ + 1$, 77%); 334 (M^+ , 31%); 333 ($M^+ - 1$, 93%); 254 (100%); 167 (24%); 145 (28%); 118 (40%); 43 (38%)

48. 2-(α -Brombenzyliden)-3,5-dimethoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäuremethylester (71) und 5-(α -Brombenzyliden-4-methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (72)



71



72

60 wird in überschüssige ätherische Diazomethanlösung eingetragen und unter Zugabe von soviel Methanol, daß die Substanz in Lösung geht, gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel-Dickschichtplatten in die Bestandteile aufgetrennt; Rf 71: 0,61; Rf 72: 0,69 (Standardlaufmittel).

71: Ausbeute 34%. Schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 105⁰ C (aus Methanol).

$C_{15}H_{14}BrNO_4$ (352,1) Ber.: C 51.15; H 3.99; N 3.97
 Gef.: C 50.89; H 4.37; N 3.87

UV: 307, 225 nm

IR: 3020, 2950 (CH); 1730 (Schulter), 1695 (C=O); 1630 (C=C) cm^{-1}

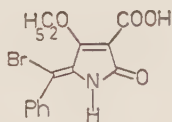
NMR (DMSO- d_6): δ 7.47 (s, 5 H); 4,02 (s, 3 H); 3.73 (s, 3 H); 3.60 (s, 3 H);

MS (m/e): 353 ($M^+ + 1$, 33%); 352 (M^+ , 8%); 351 ($M^+ - 1$, 33%); 322, 320 (18%); 272 (27%); 196, 194 (48%); 129, 127 (53%); 91 (100%)

72: Ausbeute 12%. Schwach rosa gefärbte Kristalle, Schmp. 122⁰ C (aus Methanol).

$C_{15}H_{14}BrNO_4$ (352,1) Ber.: C 51.15; H 3.99; N 3.97
 Gef.: C 51.06; H 4.14; N 3.85
 UV: 301, 218 nm
 IR: 2975 (CH); 1700 (C=O); 1610 (C=C) cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6): δ 7,43 (s, 5 H); 3,77 (s, 3 H); 3,5 (s, 3 H); 3,4 (s, 3 H)
 MS (m/e): 353 ($M^+ + 1$, 30%); 352 (M^+ , 5%); 351 ($M^+ - 1$, 28%); 322, 320 (8%); 272 (27%); 196, 194 (35%); 129, 127 (42%); 59 (100%)

49. 4-Äthoxy-5-(α -brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure (73)

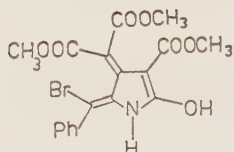


1,01 g (0,003 Mol) 60 werden in 30 ml äthanolischer KOH (1 N) ($\approx$ 0,03 Mol KOH) unter Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Die Lösung wird unter Eiskühlung angesäuert. Ausbeute 0,29 g (29%). Gelbliche Kristalle, Schmp. 195⁰ C (aus Methanol).

$C_{14}H_{12}BrNO_4$ (338,1) Ber.: C 49.72; H 3.57; N 4.14
 Gef.: C 48.97; H 3.56; N 4.22
 UV: 300 nm
 IR: 3400 - 2700 (breit, OH); 3180 (NH); 3020 (CH); 1735, 1670 (C=O) cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6): δ 10,1 (s, 1 H, D_2O); 7,22 (s, 5 H); 4,03 (q, 2 H); 0,67 (t, 3 H)

MS (m/e): 339 ($M^+ + 1$, 13%); 338 (M^+ , ca. 3%); 337 ($M^+ - 1$, 13%); 295 (18%); 293 (21%); 291 (18%); 197 (15%); 195 (15%); 168 (23%); 141 (20%); 117 (19%); 115 (22%); 89 (26%); 77 (33%); 58 (56%); 43 (100%)

50. 5-(α -Brombenzyliden)-2-hydroxy-3-methoxycarbonyl-2-pyrrolin-4-yliden-malonsäuredimethylester (74)



1,01 g (0,003 Mol) 60 werden in gleicher Weise, wie für 20 beschrieben, mit 0,44 g (0,0033 Mol) Malonsäuredimethylester zur Reaktion gebracht. Nach 1 Stunde Reaktionszeit wird das Lösungsmittel entfernt und der rote Rückstand in der ausreichenden Menge Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung wird unter Eiskühlung angesäuert. Ausbeute 0,43 g (33%).

Schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 180⁰ C (zweimal aus Methanol)

C₁₈H₁₆BrNO₇ (438,2)

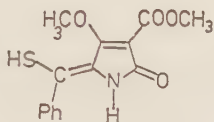
UV: 337, 226 nm

IR: 3400 (NH, OH); 3040, 3000, 2940 (CH); 1740, 1710 (C=O); 1620 (C=C) cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 8,13 (s, 1 H, D₂O); 7,46 (s, 5 H); 3,83 (s, 3 H); 3,66 (s, 6 H)

MS (m/e): 439 ($M^+ + 1$, 2%); 437 ($M^+ - 1$, 2%); 326 (100%); 295 (35%); 268 (42%); 168 (43%); 141 (46%); 115 (35%); 77 (39%)

51. 5-(α -Merkapto-benzyliden)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbon-
säuremethylester (75)



0,5 g (0,0015 Mol) 60 werden in 20 ml Äthanol mit 0,24 g (0,0033 Mol) NaSH $\cdot$ 1H₂O versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Lösung wird zur Hälfte eingengt, mit Äther versetzt und unter Eiskühlung mit 3 N HCl bis zu einem pH von 2 angesäuert. Die wäßrige Lösung wird noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Ätherextrakte über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand zunächst mit Methanol angerieben, dann aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,03 g (7%).

Gelbrote Kristalle, Schmp. 195⁰ C.

C₁₄H₁₃NO₄S (291,3)

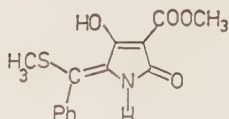
UV: 415, 373, 221 nm

IR: 3160 (NH); 3030, 2970 (CH); 2580 (SH);
1730, 1700 - 1660 (C=O); 1630 (C=C);
1210 (C=S) cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 8,5 (s, 1 H, D₂O); 7,46 (s, 5 H); 3,90 (s, 3 H); 3,55 (s, 3 H)

MS (m/e): 291 (M⁺, 16%); 260 (10%); 258 (8%); 259 (15%); 232 (10%); 231 (10%); 121 (3%); 43 (100%)

52. 4-Hydroxy-5-(α -methylthio-benzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-
3-carbonsäuremethylester (76)

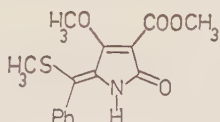


1,01 g (0,003 Mol) 60 werden mit 0,48 g (0,0066 Mol) NaSH $\cdot$ $1H_2O$ in 20 ml Methanol 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird in Wasser gelöst und unter Eiskühlung angesäuert. Es bildet sich eine zähe Masse, die in Aceton/Methanol aufgenommen und über eine Silikagel-Säule gereinigt wird. Ausbeute 0,03 g (7%).

Orangefarbene Kristalle, Schmp. $218^{\circ}C$ (aus Isopropanol).

$C_{14}H_{13}NO_4S$	(291,3)	Ber.: C 57.75; H 4.51; N 4.82
		Gef.: C 57.00; H 4.60; N 4.92
UV:		319, <u>234</u> nm
IR:		3470 (OH, NH); 3080 (CH); 1730, 1655 (C=O); 1630 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):		δ 9,45 (s, 1 H, D_2O); 7,42 (s, 5 H); 3,70 (s, 3 H); 1,92 (s, 3 H)
MS (m/e):		291 (M^+ , 8%); 259 (89%); 244 (8%); 226 (22%); m^* 197,2; 163 (20%); 121 (100%); 89 (15%); 77 (17%)

53. 4-Methoxy-5-(α -methylthio-benzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester (77)



75 oder 76 werden in überschüssige ätherische Diazomethanolösung eingetragen unter Zusatz von wenig Methanol. Der Abdampfrückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 83%.

Gelbes Pulver, Schmp. 165⁰ C.

C₁₅H₁₅NO₄S (305,3) Ber.: C 59.00; H 4.95; N 4.58

Gef.: C 58.91; H 4.95; N 4.45

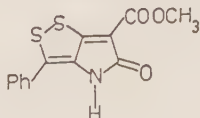
UV: 356, 262 nm

IR: 3000, 2940 (CH); 1740, 1720, 1670 (C=O); 1620 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 9,42 (s, 1 H, D₂O); 7,37 (s, 5 H); 3,72 (s, 3 H); 3,48 (s, 3 H); 1,9 (s, 3 H)

MS (m/e): 306 (M⁺ + 1, 100%); 291 (7%); 274 (13%); 258 (34%); 230 (12%); m* 228,7; 121 (60%); 59 (26%); 43 (46%)

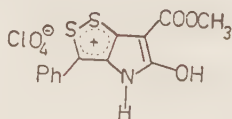
54. 4,5-Dihydro-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b]pyrrol-6-carbonsäuremethylester (79)



1,01 g (0,003 Mol) 60 werden in 10 ml Äthanol suspendiert und mit einer Lösung von 0,48 g (0,0066 Mol) NaSH · 1H₂O (Fa. Aldrich) in trockenem Methanol versetzt, wobei 60 in Lösung geht. Es wird bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt und der entstandene Salzniederschlag abgetrennt. Seine wäßrige, filtrierte Lösung rührt man in einem offenen Becherglas, bis sich die langsam entstehende Fällung von (analysenreinem) 79 nicht mehr vermehrt. Ausbeute 0,19 g (22%). Die verbleibende Lösung wird angesäuert und erneut mit Luftsauerstoff oxidiert. Gesamtausbeute 0,51 g (47%). Gelbe Kristalle, Schmp. 246⁰ C (aus Isopropanol).

C₁₃H₉NO₃S₂ (291,3) Ber.: C 53.59; H 3.11; N 4.81
 Gef.: C 53.57; H 3.19; N 4.76
 UV: 398, 265, 217 nm
 + NaOH: 413, 239, 216 nm
 + HCl: 396, 265, 226 nm
 IR: 3100 (NH); 3000, 2970 (CH); 1730 (Schulter),
 1685 (C=O); 1665, 1595 (C=C) cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1 H, D₂O); 7,66 (m, 5 H); 3,8
 (s, 3 H)
 MS (m/e): 291 (M⁺, 100%); 260 (97%); 233 (71%); 121
 (67%); 77 (28%)

55. 5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-ylium-perchlorat (80)



0,29 g (0,001 Mol) 79 wird in 10 ml Wasser suspendiert und mit 0,15 g (0,0011 Mol) NaClO₄ · 1H₂O in 5 ml Wasser versetzt.

Es wird 1 Stunde kräftig bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 0° C abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen wird das Rohprodukt mit Essigester/Aceton (1 : 1) ausgekocht. Ausbeute 0,32 g (82%).

Gelbes Pulver, Schmp. 250° C.

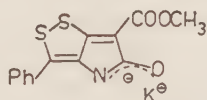
$C_{13}H_{10}NO_3S_2 \cdot ClO_4$ (391,8)

UV (in Perchlorsäure): 363, 238, 196 nm

IR: 3400 - 2900 (breit, OH); 3240 (NH); 3040, 2920, 2830 (CH); 1660 (C=O); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 11,13 (s, 1 H, D_2O); 7,66 (s, 5 H); 3,83 (s, 3 H)

56. Kalium-5-oxido-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (81)



0,59 g (0,002 Mol) 79 werden in 20 ml Methanol mit 0,24 g (0,004 Mol) gepulvertem Kaliumhydroxid versetzt und gerade so lange erhitzt, bis eine Lösung entsteht. Beim Abkühlen fällt 81 als orangefarbenes Salz aus. Ausbeute 0,53 g (81%).

$KC_{13}H_8NO_3S_2$ (329,4) Ber.: N 4.25

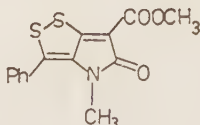
Gef.: N 3.92

UV: 398, 328, 266, 226 nm

IR: 3400 (breit), 3040, 2940 (CH); 1720 (Schulter) 1685, 1675 (C=O) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 8,17 (m, 2 H); 7,38 (m, 3 H); 3,20 (s, 3 H)

57. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo
[4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (82)



0,98 g (0,003 Mol) 81 werden in einem Gemisch aus 20 ml Dimethylsulfoxid und 10 ml Methanol gelöst und mit 0,47 g (0,0033 Mol) Methyljodid und einer Spatelspitze KJ versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde auf 80° C erhitzt, dann bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Durch Eingießen der Lösung in ca. 300 ml Eis wird das Rohprodukt ausgefällt. Ausbeute 0,69 g (76%). Gelbe Kristalle, Schmp. 176° C (aus Methanol).

$C_{14}H_{11}NO_3S_2$ (305,3)

Ber.: C 55.06; H 3.63; N 4.58

Gef.: C 55.18; H 3.63; N 4.54

UV:

392, 218 nm

IR:

3040, 2980, 2940 (CH); 1725, 1680 (C=O);
 1610 (C=C) cm^{-1}

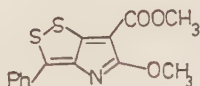
NMR (DMSO- d_6):

δ 7,62 (s, 5 H); 3,80 (s, 3 H); 2,88 (s, 3 H)

MS (m/e):

305 (M^+ , 98%); 274 (84%); 246 (56%); 243 (40%); 218 (48%); 121 (90%); 77 (72%);
 43 (60%)

58. 5-Methoxy-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (83)



79 wird in überschüssige ätherische Diazomethanlösung eingetragen und zunächst 2 Stunden bei 0° C, dann 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute quant. Zitronengelbe Kristallnadeln, Schmp. 137° C.

C₁₄H₁₁NO₃S₂ (305,3) Ber.: C 55.06; H 3.63; N 4.58
 Gef.: C 55.35; H 3.73; N 4.49
 UV: 375, 288, 244, 217 nm
 IR: 3040, 2990 (CH); 1720 (C=O); 1665 (C=C) cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆): δ 8,27 (m, 2 H); 7,58 (m, 3 H); 4,10 (s, 3 H); 3,82 (s, 3 H)
 MS (m/e): 305 (M⁺, 100%); 277 (75%); 275 (92%); 273 (50%); 245 (55%); 217 (22%); 121 (62%); 43 (87%)

59. 5-Äthoxy-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäuremethylester (84)

0,59 g (0,002 Mol) 79 werden in 30 ml über Al₂O₃ gereinigtem Chloroform gelöst und mit 0,44 (0,002 Mol) Triäthylxonium-tetrafluoroborat versetzt. Nach 3 Tagen bei 0° C wird die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand solange mit einem Gemisch aus trockenem Dimethylsulfoxid und trockenem Äther versetzt, bis sich eine dunkelbraune Schicht abscheidet. Diese extrahiert man mehrmals mit

trockenem Äther, dampft die Ätherfraktionen ein und löst den Rückstand in wenig Äthanol. Beim Abkühlen auf -15°C fällt 84 in gelben Kristallen, Schmp. 106°C , aus. Ausbeute 0,30 g (47%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ (319,4)

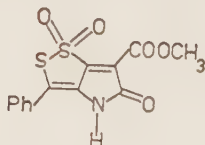
UV: 376, 286, 243 nm

IR: 2910, 2850 (CH); 1720 (Schulter, C=O);
1660 (C=C) cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,32 (s, 2 H); 7,62 (s, 3 H); 4,53 (q, 2 H);
3,83 (s, 3 H); 1,23 (t, 3 H)

MS (m/e): 319 (M^+ , 3%); 258 (27%); 256 (81%); 193
(32%); 161 (62%); 150 (54%); 128 (70%);
71 (88%); 64 (86%); 57 (97%); 43 (100%)

60. 4,5-Dihydro-6-methoxycarbonyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-1,1-dioxid (85)



1,45 g (0,005 Mol) 79 werden mit 4,92 g (0,02 Mol) 3-Chlorperbenzoesäure 70% in 30 ml trockenem Äthylenglykoldimethyläther 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird gut mit Wasser gewaschen. Ausbeute 0,68 g (42%).

Rote Kristalle, Schmp. 230°C (aus Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}_2$ (323,3)

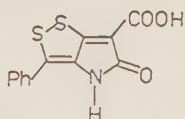
Ber.: C 48.28; H 2.81; N 4.33

Gef.: C 47.17; H 2.73; N 4.44

UV: 321, 220 nm

IR: 3200 (NH); 1730, 1690 (C=O); 1650 (C=C) cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6): δ 11,66 (s, 1 H); 7,63 (s, 5 H); 3,86 (s, 3 H)
 MS (m/e): 322 ($\text{M}^+ - 1$, 35%); 259 (100%); m^* 207,6;
 200 (14%); 173 (43%); 121 (91%); 89 (74%);
 77 (53%); 59 (80%)

61. 4,5-Dihydro-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure (86)



1,45 g (0,005 Mol) 79 werden in 20 ml Methanol mit 10 ml 40%iger Kalilauge 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es fällt quantitativ das Salz aus, aus dem man durch Ansäuern unter Eiskühlung 86 erhält. Ausbeute 0,88 g (64%).

Gelbgrünes Pulver, Schmp. 269°C (aus Essigsäure).

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}_2$ (277,3) Ber.: C 51.97; H 2.54; N 5.05
 Gef.: C 51.96; H 2.78; N 5.07

UV: 396, 267, 217 nm

IR: 3400 (breit, OH); 3100 (NH); 2940 (CH);
 1720 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 12,38 (s, 1 H, D_2O); 11,18 (s, 1 H, D_2O);
 7,62 (m, 5 H)

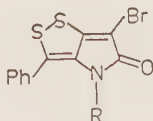
MS (m/e): 278 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); 234 (74%); m^* 196,9;
 122 (88%); 86 (20%); 78 (38%)

62. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo
[4,3-b] pyrrol-6-carbonsäure (87)

Die Herstellung erfolgt analog 86 aus 1,53 g (0,005 Mol) 82 mit 20%iger Kalilauge; Reaktionszeit 1 Stunde. Ausbeute 0,87 g (60%). Ockerfarbenes Pulver, Schmp. 232⁰ C (aus Essigsäure).

$C_{13}H_9NO_3S_2$	(291,3)	Ber.: C 49.47; H 3.11; N 4.81
		Gef.: C 52.52; H 2.80; N 4.93
UV:		<u>393</u> , 219 nm
IR:		3450 (breit), 3000 (breit, OH, NH); 1710 (Schulter), 1660 (C=O); 1630 (C=C) cm ⁻¹
NMR (DMSO-d ₆):		δ 12,2 (breit, 1 H, D ₂ O); 7,6 (s, 5 H); 2,90 (s, 3 H)
MS (m/e):		291 (M ⁺ , 100%); 247 (76%); 246 (67%); 218 (64%); m* 209,6; 155 (18%); 121 (63%); 85 (31%); 77 (50%); 51 (28%)

63. 6-Brom-4,5-dihydro-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b]
pyrrol-5-on (89)



1,45 g (0,005 Mol) 79 werden in einem Gemisch aus 10 ml Eisessig und 3 ml Wasser zum Sieden erhitzt und mit 5 ml einer 2 M Brom-Eisessiglösung versetzt. Die noch heiße Lösung wird filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert 89 aus. Ausbeute 1,11 g (71%). Grüngelbes Pulver, Zers. ab 220⁰ C.

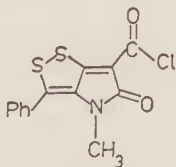
$C_{11}H_6BrNOS_2$ (312,2) Ber.: C 42.31; H 1.93; N 4.48
 Gef.: C 42.47; H 2.08; N 4.42
 UV: 378, 257, 219 nm
 IR: 3120 (NH); 1690 (C=O) cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6): δ 11,25 (s, 1 H, D_2O); 7,58 (m, 5 H)
 MS (m/e): 313 ($M^+ + 1$, 31%); 312 (M^+ , 100%); 311 ($M^+ - 1$, 34%); 309 ($M^+ - 3$, 97%); 204 (42%); 188 (28%); 121 (91%); 77 (48%)

64. 6-Brom-4,5-dihydro-4-methyl-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo
[4,3-b] pyrrol-5-on (90)

Herstellung analog 89 aus 1,46 g (0,005 Mol) 87. Die Lösung wird nach Zugabe von 2 ml Wasser dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und der Abdampfrückstand aus Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute 1,04 g (64%). Grüngelbes Pulver, Zers. ab $210^{\circ}C$.

$C_{12}H_8BrNOS_2$ (326,2) Ber.: C 44.18; H 2.47; N 4.29
 Gef.: C 42.82; H 2.49; N 4.40
 UV: 367, 222 nm
 IR: 2920 (CH); 1680 (Schulter); 1660 (C=O) cm^{-1}
 NMR (DMSO- d_6): δ 7,60 (s, 5 H); 2,93 (s, 3 H)

65. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo
[4,3-b] pyrrol-6-carbonylchlorid (91)



1,45 g (0,005 Mol) 87 werden mit überschüssigem Thionylchlorid (ca. 0,05 Mol) übergossen und unter dem Abzug bis zur Beendigung der Gasentwicklung zum Sieden erhitzt. Der Überschuß an Thionylchlorid wird im Vakuum bei ca. 40° C abgezogen und der Rückstand mehrmals mit heißem Äther gewaschen. Ausbeute 0,93 g (60%). Grünes Pulver, Schmp. 190° C.

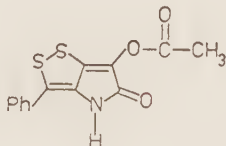
$C_{13}H_8ClNO_2S_2$ (309,7)

UV: 386, 220 nm

IR: 2940 (CH); 1780, 1765 (C=O); 1660 (C=C) cm^{-1}

MS (m/e): 310, 308 (M^+ , 0%); 282 (18%); 280 (55%); 207 (10%); 121 (80%); 104 (90%); 76 (85%); 37 (15%); 35 (100%)

66. 6-Acetoxy-4,5-dihydro-3-phenyl-3aH,6aH-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5-on (92)



1,38 g (0,005 Mol) 86 werden in 10 ml Eisessig suspendiert und eine Lösung von 0,69 g (0,01 Mol) Natriumnitrit in 6 ml Wasser zugetropft. Unter kräftigem Rühren wird die Suspension so lange auf 40° C erwärmt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Der braune Niederschlag wird noch heiß abgesaugt und aus Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute 0,47 g (32%). Braunes Pulver, Schmp. 240° C.

$C_{13}H_9NO_3S_2$ (291,3)

Ber.: C 53.59; H 3.11; N 4.80; S 22.01

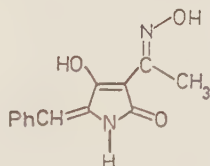
Gef.: C 53.69; H 3.20; N 4.87; S 22.09

UV: 394, 330, 270, 217 nm

IR: 3120 (NH); 2750 (CH); 1720, 1690 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}

MS (m/e): 291 (M^+ , 80%); 248 (62%); 235 (79%); 233 (100%); 121 (91%)

67. 5-Benzyliden-4-hydroxy-3-(1-hydroximino-äthyl)-3-pyrrolin-2-on (98)



1,4 g (0,02 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1,64 g Natriumacetat werden in der nötigen Menge Wasser gelöst und zu einer Suspension von 2,3 g (0,01 Mol) 96 in 30 ml Methanol und 5 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Die Lösung wird 2 Stunden auf 50 - 60° C erwärmt. Es fällt ein weißer Niederschlag aus, der aus Methanol/Dimethylsulfoxid umkristallisiert wird. Ausbeute 2,05 g (84%).
Schwach gelbgefärbtes Pulver, Schmp. 220° C. Braunrote $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ (244,2) Ber.: C 63.92; H 5.90; N 11.46

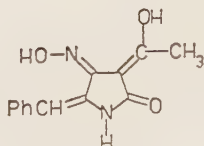
Gef.: C 63.91; H 4.75; N 11.53

UV: 322, 295, 208 nm

IR: 3270, 3070, 2790 (breit, OH, NH); 1680 (C=O); 1630, 1605 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 9,83 (s, 1 H, D_2O); 9,53 (s, 1 H, D_2O); 7,42 (m, 5 H); 6,33 (s) und 6,23 (s, zusammen 1 H); 2,52 (s) und 2,40 (s, zusammen 3 H)

68. 5-Benzyliden-4-hydroximino-3-(1-hydroxy-äthyliden)-pyrrolidin-
2-on (99)



Herstellung analog 98 aus 2,43 g (0,01 Mol) 97 und 1,4 g (0,02 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid. Ausbeute 1,14 g (47%).
Hellgelbes Pulver, Schmp. 190⁰ C (aus Methanol/Dimethylsulfoxid).
Grüne FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₂N₂O₃ (244,2) Ber.: C 63.92; H 5.90; N 11.46

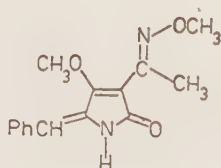
Gef.: C 63.28; H 4.98; N 11.35

UV: 297, 211 nm

IR: 3250 - 2700 (breit, OH, NH); 1650 (C=O);
1595 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 12,0 (breit, 1 H, D₂O); 9,62 (s, 1 H, D₂O);
7,4 (m, 5 H); 7,13 (s, 1 H); 2,22 (s, 3 H)

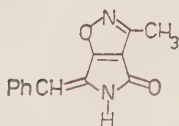
69. 5-Benzyliden-3-(methoxy-imino-äthyl)-4-methoxy-3-pyrrolin-
2-on (100)



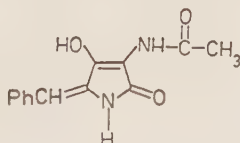
Aus 98 mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung. Der Abdampfrückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute quant.
Schwach gelb gefärbte Kristallnadeln, Schmp. 186⁰ C.

$C_{15}H_{16}N_2O_3$	(272,3)	Ber.: C 66.16; H 5.92; N 10.28 Gef.: C 65.92; H 5.62; N 10.32
UV:		<u>322</u> , 221, 210 nm
IR:		3210 (NH); 2910 (CH); 1690 (C=O); 1650, 1610 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):		δ 11,60 (s, 1 H); 7,45 (m, 5 H); 4,0 (s, 3 H); 3,92 (s, 3 H); 2,10 (s, 3 H)
MS (m/e):		272 (M^+ , 92%); 241 (100%); 227 (73%); 226 (73%); 212 (72%); 200 (52%); 158 (56%); 117 (76%); 43 (90%)

70. 6-Benzyliden-5,6-dihydro-3-methyl-4H-pyrrolo [3,4-d] isoxazol-
4-on (101) und 3-Acetamino-5-benzyliden-4-hydroxy-3-pyrrolin-
2-on (93)



101



93

a) Zu einer Suspension von 2,44 g (0,01 Mol) 98 in 30 ml wasserfreiem Dimethoxyäthan wird unter Eiskühlung so lange PCl_5 zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht (ca. 3,7 bis 4,2 g = 0,018 bis 0,02 Mol PCl_5) und noch eine halbe Stunde unter Eiskühlung gerührt. Das Lösungsmittel wird bis auf 5 ml abgezogen und die verbleibende Lösung in Eiswasser eingetragen. Hauptprodukt ist 101 in 54% Ausbeute (1,22g).

b) Zur Lösung von 0,98 g (0,004 Mol) 98 in 10 ml Pyridin werden 0,71 g (0,004 Mol) Benzolsulfochlorid gegeben und 1 Stunde auf 80° C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird in verdünnte Schwefelsäure eingetragen, je dreimal mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel-Dickschichtplatten in die Bestandteile aufgetrennt; Rf 101 : 0,62; Rf 93 : 0,22 (Standardlaufmittel).

Ausbeute 101 0,19 g (22%); Ausbeute 93 0,17 g (18%).

93: gelbe Kristalle, Schmp. 240° C (aus Methanol)
Lit.Schmp. 240° C ²⁾.

C₁₃H₁₂N₂O₃ (244,2) Ber.: C 63.94; H 4.95; N 11.47

Gef.: C 63.89; H 4.90; N 11.42

UV: 332, 218 nm

IR: 3380, 3230 (OH, NH); 2530 (CH); 1690 (C=O);
1645 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 11,78 (s, 1 H, D₂O); 10,1 (s, 1 H, D₂O);
9,75 (s, 1 H, D₂O); 7,45 (m, 5 H); 6,28 (s, 1 H);
2,17 (s, 3 H)

101: farblose Kristalle, Schmp. 164° C (aus Methanol).

C₁₃H₁₀N₂O₂ (226,1) Ber.: C 69.06; H 4.46; N 12.38

Gef.: C 69.32; H 4.51; N 12.44

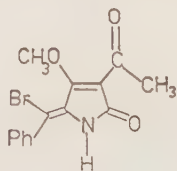
UV: 328, 229, 209 nm

IR: 3220 (NH); 3070, 2930 (CH); 1820, 1760 -
1720 (C=O); 1640 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 11,25 (s, 1 H, D₂O); 7,48 (m, 5 H); 6,46
(s, 1 H); 2,65 (s, 3 H)

MS (m/e): 226 (M⁺, 100%); 199 (65%); m* 176,9; 169
(47%); 165 (62%); 129 (64%); 117 (71%); 102
(61%); 77 (76%)

71. 3-Acetyl-5-(α-brombenzyliden)-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (102)



Herstellung analog 60 aus 2,43 g (0,01 Mol) 97. Ausbeute 0,67 g (21%).

Gelbliche Kristalle, Schmp. 169° C (aus Methanol).

$C_{14}H_{12}BrNO_3$ (322,1) Ber.: C 52.19; H 3.75; N 4.34; Br 24.80
Gef.: C 52.03; H 3.87; N 4.15; Br 24.67

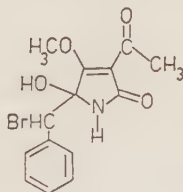
UV: 316, 218 nm

IR: 3170 (NH); 3050 (CH); 1715 (Schulter),
1700 (C=O); 1660, 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 10,02 (s, 1 H, D_2O); 7,4 (s, 5 H); 1,32
(s, 3 H); 2,47 (s, 3 H)

Laufmittel für Chromatographie: Essigester/Cyclohexan 50 : 50

72. 3-Acetyl-5-(α -brombenzyl)-5-hydroxy-4-methoxy-3-pyrrolin-
2-on (103)



103 entsteht analog zu 61 bei der Bromierung von 2,3 g (0,01 Mol) 97, wenn nicht unter Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet wird.

Ausbeute bis zu 0,58 g (17%).

Farblose Kristalle, Schmp. 195° C (aus Methanol/Dimethylsulfoxid).

$C_{14}H_{14}BrNO_4$ (340,1) Ber.: C 49.43; H 4.14; N 4.12; Br 23.49
Gef.: C 49.05; H 4.21; N 3.64; Br 23.86

UV: 226 nm

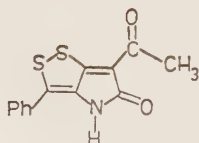
IR: 3350 - 3210 (breit, OH, NH); 2980 (CH);
1710, 1670 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6): δ 8,5 (s, 1 H, D_2O); 7,4 (m, 6 H); 5,4 (s, 1 H);
3,8 (s, 3 H); 2,1 (s, 3 H)

(CF_3COOH): δ 8,33 (s, 0,6 H); 8,03 (s, 1 H); 7,56 (s)

und 7,40 (m, zusammen 6,5 H); 5,52 (s, 1 H);
5,30 (s, 0,3 H); 4,17 (s, 3 H); 3,77 (s, 1 H);
2,67 (s, 3 H); 2,37 (s, 1 H)

73. 6-Acetyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5-on (104)



Herstellung analog 79 aus 1,61 g (0,005 Mol) 102 und 0,82 g (0,011 Mol) NaSH · 1H₂O. Ausbeute 0,25 g (18%).

Leuchtend gelbe Kristallnadeln, Schmp. 305° C (aus Isopropanol).

C₁₃H₉NO₂S (275,3) Ber.: C 56.70; H 3.29; N 5.08; S 23.29

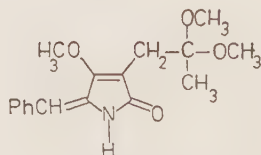
Gef.: C 56.62; H 3.35; N 5.10; S 23.33

UV: 414, 334, 279, 225 nm

IR: 3140 (NH); 3070, 2670 (CH); 1680 - 1660 (C=O); 1605 (C=C) cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆): δ 11,2 (s, 1 H, D₂O); 7,6 (m, 5 H); 2,46 (s, 3 H)

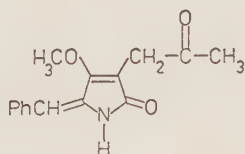
74. 5-Benzyliden-3-(2,2-dimethoxy-propyl)-4-methoxy-3-pyrrolin-3-on (105)



2,29 g (0,01 Mol) 96 werden in überschüssige ätherische Diazomethanlösung eingetragen unter Zugabe von soviel Methanol, daß die Substanz in Lösung geht. Der Abdampfrückstand wird aus Methanol umkristallisiert, wobei in Form von braunen Kristallen ein Gemisch aus Acetyltetramsäure"ester" 97 und 105 anfällt. Die Auftrennung in die einzelnen Komponenten kann dadurch erfolgen, daß das Gemisch mehrmals mit siedendem Methanol eluiert wird. Dabei reichert sich 97 im Lösungsmittel an, während 105 ungelöst bleibt. Ausbeute 0,27 g (9%). Schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 163° C (aus Methanol).

$C_{17}H_{21}NO_4$	(303,3)	Ber.: C 67.35; H 6.95; N 4.62 Gef.: C 67.38; H 6.33; N 4.64
UV:		317, 235 nm
IR:		3180 (NH); 2980, 2930, 2820 (CH); 1680 - 1660 (C=O); 1615 (C=C) cm^{-1}
NMR (DMSO- d_6):		δ 9,75 (s, 1 H, D_2O); 7,42 (m, 5 H); 6,18 (s, 1 H); 4,15 (s, 3 H); 3,17 (s, 6 H); 2,77 (s, 2 H); 1,18 (s, 3 H)
MS (m/e):		303 (M^+ , 2%); 272 (29%); 234 (11%); 97 (14%); 89 (100%); 71 (34%); 43 (60%)

75. 3-Acetonyl-5-benzyliden-4-methoxy-3-pyrrolin-3-on (106)



0,3 g (0,001 Mol) 106 werden in 5 ml 3 N HCl kurz erhitzt. Der Niederschlag wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute quant. Gelbliche Kristalle, Schmp. 148° C (aus Methanol).

$C_{15}H_{15}NO_3$	(257,2)	
UV:		316, 224 nm
IR:		3210 (NH); 3030, 2970 (CH); 1720 (Schulter), 1690 (C=O); 1640 (C=C) cm^{-1}
MS (m/e):		257 (M^+ , 29%); 243 (32%); 205 (19%); 204 (18%); 200 (29%); 146 (85%); 121 (52%); 43 (100%)

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der 5-Benzyliden-3-carboalkoxytetramsäure (9) wurde die Reaktionsfähigkeit des konjugierten Doppelbindungssystems gegenüber nucleophilen, elektrophilen und nichtionischen Reaktionspartnern untersucht.

Nach den bisherigen Ergebnissen läßt sich das Reaktionsverhalten der 5-Benzylidentetramsäure folgendermaßen charakterisieren:

a) In Form ihrer (vinologen) Ester oder der (vinologen) Säurechloride reagiert die Benzylidentetramsäure mit N u c l e o p h i l e n unter Substitution der 4-Stellung.

Mit den Anionen von CH-aciden Verbindungen entstehen dabei 4-Alkylpyrrolin-2-one, die keine Tetramsäuren mehr darstellen, jedoch z.T. stark saure Eigenschaften haben (pK_s -Werte bis 4,0). Einige dieser Substanzen, z.B. das Malodinitrilprodukt, zeigen positive Solvatochromie. Bifunktionelle Nucleophile bilden Bicyclen.

Die konjugierte, exocyclische Doppelbindung reagiert im Normalfall nicht; sie beteiligt sich an nucleophilen Reaktionen nur dann, wenn energetisch besonders günstige Voraussetzungen erfüllt sind, z.B. Ringschluß mit nachfolgender Aromatisierung.

b) E l e k t r o p h i l e n Reaktionspartnern gegenüber erweist sich die Benzylidengruppe prinzipiell als reaktionsfähig.

Bei der Bromierung erhält man unter Substitutionen die Brombenzylidentetramsäure, deren Reaktionsverhalten vergleichend zur unbromierten Verbindung untersucht wird. Es zeigt sich, daß das vinylloge Säurebromid eine relativ geringe Reaktionsfähigkeit besitzt, das Ringsystem weist gegenüber der bromfreien Verbindung erheblich veränderte Eigenschaften auf.

Durch Umsetzung der bromierten Tetramsäure mit Natriumhydrogensulfid und anschließender Luftoxydation erhält man 1,2-Dithiolo-pyrrole (Dithia-azafulvene); das gleiche Ringsystem liegt den Antibiotika der Thiolutin-Gruppe zu Grunde. Es werden die Eigenschaften dieses Bicyclus - wie Basizität, Azidität, Bromierung, Nitrosierung - näher untersucht.

Als Nebenprodukt bei der Bromierung der Tetramsäure (10a) erhält man ein HOBr-Addukt (61), das Ring-Ketten-Tautomerie zeigt und - über die

offene Form - zu einem 5-Hydroxy-2-pyridon-Derivat (64) cyclisiert werden kann.

c) Mit n i c h t i o n i s c h e n Reaktionspartnern beobachtet man ausschließlich Additionen an der Benzylidengruppe, die endocyclische Doppelbindung reagiert nicht.

Die pharmakologische Testung einiger Verbindungen ist vorgesehen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) R. Anschütz und R. Böcker, Liebigs Ann. Chem 368, 53 (1909)
- 2.) H. Burghard, Dissertation Universität München (1972)
- 3.) K.K. Harigel, Dissertation Universität München (1967) dort zitierte Literatur 21 - 34
- 4.) C.E. Stickings, Biochem. J. 78, 412 (1961)
- 5.) H. Sakakibara, H. Naganawa, M. Ohno, K. Maeda und H. Umzawa, J. Antibiot. 27, 897 (1974), Ref.: C.A. 1975, 72902 m
- 6.) Gy. Horvath, J. Gyimesi und Zs. Méhesfalvi-Vajna, Tetrahedron Letters (London) 1973, 3643
- 7.) K. Schabacher und A. Zeeck, Tetrahedron Letters (London) 1973, 2691
- 8.) H. Kohl, S.V. Bhat, J.R. Patell, N.M. Gandhi, J. Nazareth, P.V. Divekar und N.J. de Souza, Tetrahedron Letters (London) 1974, 983
- 9.) J.G. Batelaan, J.W. F.K. Barnick, J.L. van der Baan und F. Bickelhaupt, Tetrahedron Letters (London) 1972, 3107
- 10.) S. Ito und Y. Hirata, Tetrahedron Letters (London) 1972, 1181
- 11.) W.D. Celmer und J.A. Solomons, J. Amer chem. Soc. 77, 2861 (1955)
- 12.) G.G. Khachatourians und D.J. Tipper, J. Bacteriol. 119, 795 (1974)
- 13.) W.S. Spector, Handbook of Toxicology, Bd. 2 "Antibiotics", W.B. Saunders Co., Philadelphia 1957
- 14.) T. Konotsune, T. Yanai, K. Nakagami und Y. Kondo, Ref.: C.A. 1974, 86752 d
- 15.) T. Konotsune, T. Yanai und K. Kawakubo, Ref.: C.A. 1974, 115918 v
- 16.) T. Rosett, R.H. Sankhala, C.E. Stickings, M.E.K. Taylor und R. Thomas, Biochem. J. 67, 390 (1957)
- 17.) C. v. Ramm und G.B. Lucas, Tobacco Sci. 7, 81 (1963), Ref.: C.A. 1963, 7867 e
- 18.) N. Limetsu, T. Muramatsu, H. Hond und K. Tamari, Agr. Biol. chem. 38, 791 (1974)
- 19.) T. Muramatsu, N. Umetsu, K. Matsuda und K. Tamari, Agr. Biol. chem. 38, 2049 (1974)
- 20.) R. Younger, J.S. Virology 40, 335 (1970)
- 21.) Pfizer Inc., Brit. Pat. Ref.: C.A. 1973, 124629 s
- 22.) K.K. Harigel, Dissertation München (1967) dort zitierte Literatur 1 - 20
- 23.) T. Kato und M. Sato, Ref.: C.A. 1973, 84162 a
- 24.) M. Weigle, J.F. Blount, J.P. Tengli, R.C. Czajkowski und W. Leimgruber, J. Amer. chem. Soc. 94, 4052 (1972)
- 25.) T.P.C. Mullholland, R. Foster und D.B. Haydock, J.C.S. Perkin I, 1972, 2121

- 26.) U. Schmidt und F. Geiger, Liebigs Ann. Chem 664, 168 (1963)
- 27.) R.N. Lacey, J. chem. Soc. 1954, 850
- 28.) a) K. Hagio und N. Yoneda, Bull. chem. Soc. Jap. 47, 1484 (1974);
b) K. Hagio und N. Yoneda, Chem. and Ind. 1974, 494
- 29.) K.K. Harigel, Dissertation Universität München (1967)
- 30.) H. Poschenrieder, Dissertation Universität München (1975)
- 31.) a) G.L. Isele und A. Lüttringhaus, Synthesis 5, 266 (1971); b)
G.P. Caesar und J. Green, Tetrahedron Letters (London) 1973, 1721
- 32.) a) W. Roberts und M.C. Whiting, J. chem. Soc. 1965, 1290; b) F.C.
Chang und N.F. Wood, Tetrahedron Letters (London) 1964, 2969
- 33.) K.E. Kleberger und D.M. Gordon, Fortschr. Med. 85, 171 (1967)
- 34.) H. Henecka in: Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 608
- 35.) a) D. Martin, H.G. Hanthal, Dimethylsulfoxid, Akademie-Verlag Berlin, 1971 S. 313. b) T. Higuchi und K.H. Gensch, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3864 (1966)
- 36.) R.E. Kitson und N.E. Griffith, Analyt. Chem. 24, 334 (1952)
- 37.) S. Baldwin, J. org. Chemistry 26, 3288 (1961)
- 38.) D.J. Curran und S. Siggia in: Z. Rappoport, The Chemistry of the Cyanogroup (S. Patai, Ed.) Interscience Publishers, London 1970, insbesondere S. 190, S. 192 und S. 227
- 39.) O.W. Webster, J. Amer. chem. Soc. 88, 4055 (1966)
- 40.) E.S. Stern und C.J. Timmons, Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry, Edward Arnold (Publishers) Ltd., London 1970, S. 83 und S. 104
- 41.) C.E. Looney und J.R. Downing, J. Amer. chem. Soc. 80, 2840 (1958)
- 42.) R.C. Cookson, J. Dance und M. Godfrey, Tetrahedron (London) 1529 (1968)
- 43.) C.N.R. Rao, Ultra-Violet und Visible Spectroscopy, Chemical Applications, Butterworths, London 1967, S. 104 f
- 44.) B.C. Lippold und B.H. Lippold, Pharmazie 28, 202 (1973)
- 45.) K. Dimroth, Angew. Chem. 60, 70 (1948)
- 46.) J. Weinstein und G.M. Wyman, J. Amer. chem. Soc. 78, 2387 (1956)
- 47.) N.S. Bayliss und E.G. Mc. Rae, J. Amer. chem. Soc. 74, 5803 (1952)
- 48.) F. Arndt, H. Scholz und E. Frobel, Liebigs Ann. Chem. 521, 95 (1936)
- 49.) S.K. Germane, Y.Y. Ozol, A.K. Aren und A.A. Kimensis, Ref.CI 1971-47-279
- 50.) a) H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 240 und Seite 108. b) D.H. Williams und J. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968, S. 106
- 51.) M. v. Strandtman, S. Klutchko, H.P. Cohen und J. Shavel jr., J. Heterocycl. Chem. 9, 171 (1972)

- 52.) Ch. Reichardt, Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie, Verlag Chemie Weinheim 1969, S. 82 f
- 53.) H.H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid und Hch. Zollinger, Helv. chim. Acta 42, 1653 (1959)
- 54.) H. Heneka in: Houben-Weyl-Müller Methoden der Organischen Chemie, Bd VIII/3 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 467
- 55.) R.E. Ireland und M. Chaykovsky, Org. Syntheses, Vol. 41, 5 (1961)
- 56.) P.A.S. Smith, J.M. Clegg und J. Lakritz, J. org. Chemistry 23, 1595 (1958)
- 57.) V. Bocchi und G.P. Gardini, Tetrahedron Letters (London) 1971, 211
- 58.) J.S. Waugh und R.W. Fessenden, J. Amer. chem. Soc. 79, 846 (1957)
- 59.) H.C. Brown, Hydroboration, W.A. Benjamin, New York 1962, S. 133 f
- 60.) a) N. Kharash und Ch.M. Buess, J. Amer. chem. Soc. 71, 2724 (1949);
b) N. Kharash, Ch.M. Buess und S.J. Strashun, ibid. 74, 3422 (1952);
- 61.) M. Mühlstädt und D. Martinez, Angew. Chem. 8, 297 (1974)
- 62.) F. Feher und B. Degent, Angew. Chem. 79, 689 (1967)
- 63.) K. Zeiler und H. Meyer, Chem. Ber. 82, 275 (1949)
- 64.) C.O. Guss und R. Rosenthal, J. Amer. chem. Soc. 77, 2549 (1955) und dort zitierte Literatur
- 65.) D.R. Dalton, J.B. Hendrickson und D. Jones, J.C.S. Chem. Commun. 1966, 591
- 66.) K.E. Schulte und J. Reisch, Arch. Pharm. (Weinheim) 292, 51 und 125 (1959) und dort zitierte Literatur
- 67.) H.D. Stachel, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 775 (1961)
- 68.) J.H. Birkinshaw, A.E. Oxford und H. Raistrick, Biochem. J 30, 394 (1936)
- 69.) H. Meislich, Pyridine and its Derivates in: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (E. Klingsberg und A. Weissberger, Ed.) Interscience Publishers, New York-London 1962, Bd. 3, S. 688
- 70.) L. Loth und B. Hempel, Arch. Pharm. (Weinheim), 305, 724 (1972)
- 71.) a) K. Elbs, J. prakt. Chem. 48, 179 (1893). b) E.J. Behrmann und B.M. Pitt, J. Amer. chem. Soc. 80, 3717 (1958)
- 72.) J.A. Moore und F.J. Marascia, J. Amer. chem. Soc. 81, 6049 (1959)
- 73.) C. Rüchardt, Angew. Chem. 82, 845 (1970)
- 74.) F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1963, S. 109, S. 158 und S. 41
- 75.) E. Wenkert, B.S. Bernstein und J.H. Udelhofen, J.Amer. chem. Soc. 80, 4899 (1958)
- 76.) D.B. Ledlie und J. Knetzer, Tetrahedron Letters (London) 1973, 5021
- 77.) W. Schroth, F. Billig und G. Reinholdt, Angew. Chem. 79, 685 (1967)
- 78.) U. Eisner und T. Krishnamurthy, Int. J. Sulf. Chem. B 7, 101 (1972)

- 79.) H. Prinzbach und E. Futterer, The 1,2- and 1,3-Dithiolium Ions in: Advances in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky und A.J. Boulton, Ed.) Bd.), Academic Press, London-New York 1966, S. 45
- 80.) Y. Mollier und N. Lozach, Bull. Soc. chim. France 1963, 157
- 81.) L. Field und R.B. Barbee, J. org. Chemistry 34, 36 (1969)
- 82.) D. Leaver, D.M. McKinnon und W.A.H. Robertson, J. chem. Soc. 1965, 32
- 83.) P.M. Boll, E. Sørensen und E. Balieu, Acta chem. Scand. 22, 3251 (1968)
- 84.) H.R. Kricheldorf, Synthesis 1972, 551
- 85.) E. Bamberger, Chem. Ber. 51, 634 (1918)
- 86.) A.N. Nesmejanow und S.T. Joffe, C. 112 II, 2077 (1941)
- 87.) A. Schmitz, U. Kraatz und F. Korte, Chem. Ber. 108, 1010 (1975)
- 88.) R. Madhaw, M.D. Frishberg und C.A. Snyder, J. Heterocycl. Chem. 1975, 585
- 89.) H. Henecke und P. Kurtz in: Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil-Müller, Bd. VIII/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 670
- 90.) a) E. Beckmann, Chem. Ber. 20, 2580 (1887); b) A. Lachmann, J. Amer. chem. Soc. 46, 1477 (1924)
- 91.) W. Werner und A. Piguet, Chem. Ber. 37, 4295 (1904)
- 92.) R.C. Elderfield, T.N. Dodd jr. und W.J. Gensler, J. org. Chemistry 12, 393 (1947)
- 93.) E. Müller und H. Bauer, Liebigs Ann. Chem. 654, 92 (1962)
- 94.) H. Meerwein und W. Burneleit, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1840 (1928)

Lebenslauf

Christine Kreiner geboren am 10.6.1944 in Pirmasens
als zweite Tochter des Beamten Friedrich
Bauer und seiner Ehefrau Centa, geb.
Zierer. Verheiratet mit Dipl.Phys. Hans-
Jürg Kreiner seit Juni 1969

Schulbildung: Sept.1950- Juli 1956 Volksschule
in München
Sept.1956- Juli 1963 Deutsches Gymn.
in München

Reifeprüfung: Juli 1963 in München

Praktikantenzeit: Okt.1963- Sept.1965, Senftenauer Apo-
theke, München, Dr. A.Eberlein

Pharmazeutisches
Vorexamen: 22.Sept.1965 in München

Studium der Pharmazie: WS 65/66 - SS 68 an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Pharmazeutisches
Staatsexamen: Nov.1968

Kandidatenzeit: Dez.1968- Nov.1969, Allacher Apotheke,
München, G.Drasch

Tätigkeit als
Apothekerin: Dez.1969- März 1970, Allacher Apotheke
München, G.Drasch

Approbation: Feb.1970

Promotion: Seit April 1970 unter Anleitung von
Prof.Dr. H.-D.Stachel

Verwalter einer wiss.
Assistentenstelle: Seit Okt.1970

